

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
und dem Bascom Palmer Eye Institute, Department of Ophthalmology
der University of Miami

ENTLADUNGSMUSTER RETINALER NEURONE DER KATZE OBERHALB DER KRITISCHEN FLIMMERFUSIONSFREQUENZ

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Johannes M. Vesper
aus Wuppertal

1973

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
und dem Bascom Palmer Eye Institute, Department of Ophthalmology
der University of Miami

ENTLADUNGSMUSTER RETINALER NEURONE DER KATZE OBERHALB DER KRITISCHEN FLIMMERFUSIONSFREQUENZ

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Johannes M. Vesper
aus Wuppertal

Referent: Prof. Dr. med. Otto-Joachim G r ü s s e r

Korreferent: Prof. Dr. med. Hugo H a g e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 23. Januar 1973

INHALT

	Seite
1. EINLEITUNG	4
1.1.1. Historische Bemerkungen	4
1.1.2. Funktionelle Organisation der Retina	6
1.2. Intermittierende Lichtreizung, kritische Flimmerfusionsfrequenz und Thema	9
2. METHODIK	13
2.1. Präparation	13
2.2. Registriertechnik	13
2.3. Reiztechnik	14
2.4. Datenauswertung	15
2.4.1. Intervallhistogramme	16
2.4.2. Verbundwahrscheinlichkeits= diagramme	16
2.4.3. Übergangs- bzw. bedingte Wahrscheinlichkeiten	17
3. ERGEBNISSE	20
3.1. OFF-Zentrum-Neurone	20
3.2. ON-Zentrum-Neurone	39
4. DISKUSSION	47
5. ZUSAMMENFASSUNG	55
6. LITERATURVERZEICHNIS	56

1. EINLEITUNG

1.1.1. HISTORISCHE BEMERKUNGEN

Die Erforschung der Feinstruktur des Nervensystems begann mit histologischen Untersuchungen. Zunächst war man der Auffassung, das Nervensystem sei einem Netzwerk vergleichbar, in welchem die Zellkörper die Knotenpunkte, durch Nervenfasern kontinuierlich verbunden, darstellen sollten. Dieser Netztheorie (Gerlach 1871) wurde auf Grund anderer Untersuchungen die Neuronentheorie gegenübergestellt (Waldeyer 1891), nach der jede Nervenzelle eine morphologische und funktionelle Einheit darstellt. Für die funktionellen Verbindungen, an denen die einzelnen Nervenzellen nicht kontinuierlich ineinander übergehen, sondern sich anatomisch nur sehr nähern, prägte Sherrington 1897 den Begriff "Synapse". Die Erregung der Nervenzelle wird nach dieser Theorie entlang ihres Axons fortgeleitet und an der Synapse auf den Dendriten oder den Zellkörper einer anderen Nervenzelle übertragen. Die Synapse soll die Übertragung der Erregung nur in eine Richtung erlauben. Die Netztheorie wurde anatomisch durch die Arbeiten Cajals und physiologisch durch die Angabe der synaptischen Verzögerungszeit (Hoffmann 1922) falsifiziert. Noch 1929 allerdings wurde die Netztheorie verteidigt. Nachdem dann der synaptische Spalt elektronenmikroskopisch gesehen wurde, ist die Netztheorie sicher nicht zutreffend. Seit Sherrington bemüht man sich, die Gesetzmäßigkeiten synaptischer Verbindungen zu studieren. Als ein verhältnismäßig leicht verfügbares Präparat synaptischer Verknüpfungen wurde die Netzhaut von Adrian und Rachel Matthews (1927a,b, 1928) erstmalig untersucht. Die Vorteile der Netzhaut gegenüber anderen Strukturen sind offensichtlich: man hat verhältnismäßig leichten Zugang; die Retina kann präzise stimuliert werden, und der Ausgang der Retina, der Sehnerv, ist unschwer zu untersuchen. Adrian und Matthews leiteten Summenpotentiale vom Sehnerven des Aales bei Lichtreizung der Retina ab. Erst Hartline (1935, 1938, 1940a,b) gelang es, die Potentialänderungen von einzelnen Axonen im Sehnerven zu erfassen. Er übertrug den Begriff des "rezeptiven Feldes",

von Adrian, Cattell and Hoagland (1931) für Arbeiten über Hautrezeptoren eingeführt, auf die Ganglienzelle der Netzhaut. "No description of the optic nerve responses in single fibers would be complete without a description of the region of the retina which must be illuminated in order to obtain a response in any given fiber. This region will be termed the receptive field of the fiber" (Hartline 1938). Er beschreibt Fasern, die nur auf Licht-an-Reiz in ihrem rezeptiven Feld antworten, Fasern, die nur auf Licht-aus-Reiz, und Fasern, die sowohl auf Licht-an- als auch auf Licht-aus-Reiz feuern. Er erkannte, daß die Größe des rezeptiven Feldes von der Flächengröße, was man wohl auf Streulichteffekte zurückführen kann, und der Intensität des Lichtreizes sowie vom Adaptationszustand der Retina abhängt, daß sich die rezeptiven Felder gegenseitig beträchtlich überlappen und eine größere Flächenausdehnung als einzelne Rezeptoren haben müssen. Ferner stellte er fest, daß die Faser im Sehnerven die gemeinsame Endstrecke der neuronalen Aktivität ist, die in vielen Rezeptoren bei adäquater Reizung entsteht. Kuffler (1953) gelang dann die klassische Beschreibung der Organisation des rezeptiven Feldes. Er definiert das rezeptive Feld einer retinalen Ganglienzelle als "all areas in functional connection with a ganglion cell". Das rezeptive Feld einzelner Ganglienzellen wurde mit Reizpunkten untersucht, die sehr viel kleiner waren als das betreffende rezeptive Feld. Er erhielt je nach Position des Reizpunktes im rezeptiven Feld verschiedene Antworten der Ganglienzelle bzw. ihres Axons im Sehnerven und unterschied ein meist kreisrundes Zentrum, welches entweder auf Licht-an oder Licht-aus reagiert, von einer etwa konzentrisch angeordneten Peripherie, die jeweils entgegengesetzt zum Zentrum reagiert, und einer intermediären Zone zwischen Zentrum und Peripherie, die jedenfalls, also sowohl bei Licht-an als auch bei Licht-aus, antwortet. Diejenigen Ganglienzellen, die auf Licht-an-Reizung ihres rezeptiven Feldzentrums mit Entladungen antworten, werden ON-Zentrum-Neurone, und diejenigen,

welche bei Verlöschen des Lichtreizes im Feldzentrum feuern, werden OFF-Zentrum-Neurone genannt. Seitdem hat die Erforschung der funktionellen Organisation der Retina große Fortschritte gemacht und viele Arbeitsgruppen beschäftigt. Die nachfolgende Darstellung der funktionellen Organisation der Retina beruht auf den Übersichtsartikeln von Grüsser und Ursula Grüsser-Cornehls (1969), Jakobs (1969) und Dowling (1970).

1.1.2. FUNKTIONELLE ORGANISATION DER RETINA

In der Retina der Wirbeltiere findet man fünf Arten von Nervenzellen: Die Rezeptoren (Stäbchen und Zapfen), die Horizontalzellen, die Bipolarzellen, die amakrinen Zellen und die Ganglienzellen. Vom Glaskörper des Auges am weitesten entfernt befinden sich die lichtempfindlichen Rezeptoraußenglieder in der äußeren Körnerschicht. Sich daran anlegend zum Glaskörper hin sieht man im mikroskopischen Bild eine Schicht, in der sich vor allem Synapsen befinden: die äußere plexiforme Schicht. Vom Glaskörper aus gesehen am äußeren Rande der folgenden inneren Körnerschicht liegen die Zellkerne der Horizontalzellen, in der Mitte dieser Schicht die Kerne der Bipolarzellen und an deren inneren Rande die Kerne der amakrinen Zellen. In der nächsten Schicht zum Glaskörper hin finden sich vor allem wieder Synapsen: die innere plexiforme Schicht, an die sich die Ganglienzellschicht anschließt. Die Axone der Ganglienzellen sammeln sich im Sehnerven, der das Auge verläßt. Beim elektronenoptischen Studium der Retina findet man zwei Arten von Synapsen: 1. die konventionelle Synapse. Sie besteht aus praesynaptischer Membran, synaptischem Spalt und postsynaptischer Membran. 2. die bandförmige Synapse, die durch ein dichtes Band oder einen Balken im praesynaptischen Zytoplasma charakterisiert ist. In der äußeren plexiformen Schicht haben nur die Rezeptoren bandförmige synaptische Kontakte zu Bipolar- und Horizontalzellen. An den Ausgängen der Horizontalzellen als Kontakt zu anderen Horizontalzellen oder zu Bipolarzellen finden

sich dagegen konventionelle Synapsen. In der inneren plexiformen Schicht sind die praesynaptischen Elemente der bandförmigen Synapsen ausschließlich die Ausgänge der Bipolarzelle, während sich konventionelle Synapsen vor allem an den Ausgängen der amakrinen Zellen befinden. Für die funktionelle Organisation der Retina ist nun angenommen worden, daß die Information von den Rezeptoren über vertikale Kanäle über die Bipolarzellen zu den Ganglienzellen fließt. Die Horizontalzellen empfangen ihre Erregung ebenfalls von den Rezeptoren und beeinflussen über konventionelle Synapsen entweder andere, benachbarte Horizontal- und Bipolarzellen oder kontrollieren an den bandförmigen Synapsen über ihre tief in die praesynaptischen Rezeptorendigungen eingestülpten Fortsätze den Transmitterfluß von Rezeptor- zu Bipolarzelle. In der äußeren plexiformen Schicht könnten also die Horizontalzellen für laterale Interaktionen zwischen den vertikalen Informationskanälen von Rezeptoren zu Bipolarzellen verantwortlich sein. Die innere plexiforme Schicht ist bei allen Spezies dicker als die äußere und enthält viel mehr Synapsen als jene. Hier ist das praesynaptische Element der bandförmigen Synapse immer der Ausgang der Bipolarzelle, während man zwei postsynaptische Elemente beobachtet: entweder einen Ganglienzelldendriten und den Dendriten einer amakrinen Zelle oder zwei Dendriten amakriner Zellen, welche Anordnungen man Dyaden nennt. Konventionelle Synapsen am Ausgang amakriner Zellen kontaktieren Fortsätze von Bipolarzellen und von anderen amakrinen Zellen sowie auch Dendriten von Ganglienzellen. In der inneren plexiformen Schicht wären also die amakrinen Zellen für laterale gegenseitige Beeinflussung der vertikalen direkten Informationskanäle Rezeptor-Bipolarzelle-Ganglienzelle verantwortlich. Zwei synaptische Anordnungen müssen noch erwähnt werden: An vielen Dyaden kann man beobachten, daß der beteiligte Fortsatz der amakrinen Zelle an dieser Dyade eine gemeinsame Synapse mit dem zur Dyade praesynaptischen Fortsatz der Bipolarzelle hat. Man spricht von einer reziproken

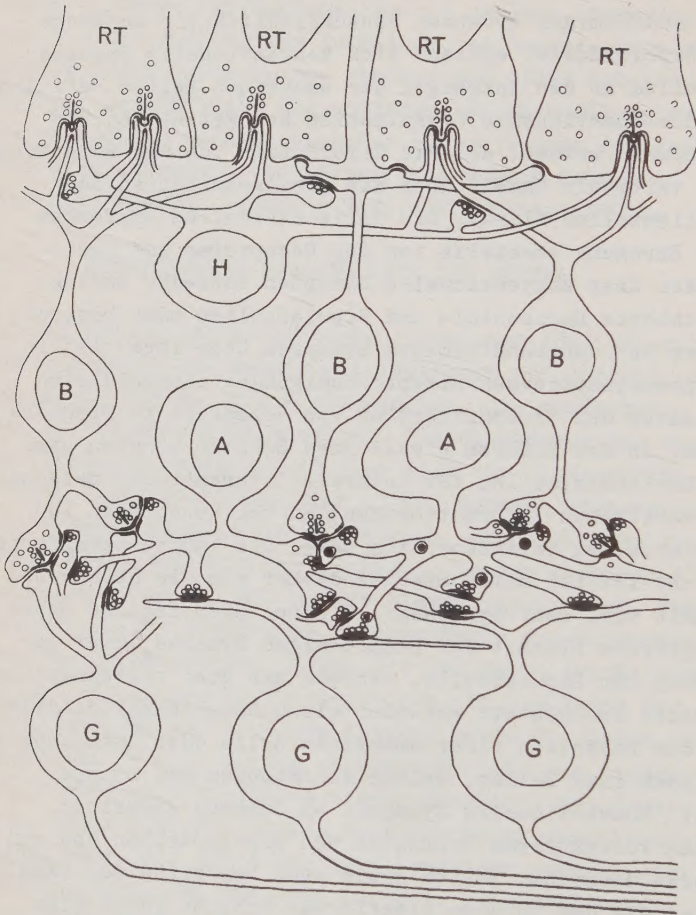


Abb.1 : Funktionelle Organisation der Retina (aus Dowling 1970). RT: Rezeptorendigungen, H: Horizontalzellen, B: Bipolarzellen, A: amakrine Zellen, G: Ganglienzellen. Zur Erläuterung siehe Kapitel 1.1.2. Seite 4ff.

Synapse, auf Grund welcher es zu lokalen Rückkopplungsprozessen an einer Dyade kommen kann. Die zweite zu erwähnende, synaptische Anordnung liegt dann vor, wenn dicht neben einer Synapse zwischen den Fortsätzen zweier amakriner Zellen eine weitere Synapse zwischen einem dieser Fortsätze und einem dritten Element besteht, welches entweder der Dendrit einer Ganglienzelle oder der Fortsatz einer dritten amakrinen Zelle sein kann. Diese synaptische Anordnung wird serielle Synapse genannt und gäbe die Möglichkeit lokaler Prozesse zwischen amakrinen Zellen. Die beschriebene Organisation der Retina gilt so nicht für die Retinae aller Spezies. Es gibt gute Gründe anzunehmen, daß bei den Retinae bestimmter Spezies der Informationsfluß über eine aus vier Neuronen bestehende Neuronenkette verläuft: Rezeptor, Bipolarzelle, amakrine Zelle, Ganglienzelle. Zusammenfassend stellt Abb. 1 diese Vorstellungen dar. Von den elektrophysiologischen Eigenschaften der retinalen Neurone ist für unsere Zwecke zunächst nur wichtig, daß alle Zellen bis auf die Ganglienzellen bei Erregung und Hemmung mit langsamen, graduierten oder transienten Potentialen antworten, wenn man von den Spikes absieht, die sich auf die Potentiale der amakrinen Zellen aufpflanzen. Das Generatorpotential für die Ganglienzelle ist also ein langsames Potential, welches am Ganglienzellausgang in Aktionspotentiale umgesetzt wird, die von Fasern im Sehnerven abgeleitet werden können.

1.2. INTERMITTIERENDE LICHTREIZUNG, KRITISCHE FLIMMERFUSIONSFREQUENZ UND THEMA

Lange ist bekannt, daß das Auge intermittierende Lichtreize nur bis zu einer gewissen Frequenz getrennt wahrzunehmen vermag, daß also oberhalb einer bestimmten Frequenz der intermittierende Charakter des Reizes in der Empfindung verloren geht (Ptolemäus von Alexandria, ca 80 bis 160 n.Chr.). Eine der frühesten Mitteilungen in der Neuzeit über den Fusionsvorgang und über die Messung der Frequenz, oberhalb derer die Fusion eintritt,

stammt vom damaligen Dekan der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen J.A.Segner anlässlich der Einladung zur Promotion von G.G.Bielck (1740). Im vorigen Jahrhundert begann dann die systematische Erforschung des Flimmerphänomens, die bis heute andauert (Brücke 1864, Exner 1870, Helmholtz 1896). Diejenige Reizfrequenz, bei der die intermittierende Lichtreizung gerade eben nicht mehr als solche, sondern als ein kontinuierlicher Lichtreiz empfunden wird, wird als Verschmelzungsfrequenz oder kritische Flimmerfusionsfrequenz (critical fusion frequency: CFF_{Psy} (Index Psy, weil diese psychophysisch gemessene CFF_{Psy} später von der neuronalen CFF, die dann ohne Index angegeben wird, unterschieden werden muß)) bezeichnet. Diese CFF_{Psy} ist durch viele Faktoren beeinflussbar. Es besteht eine starke Abhängigkeit der CFF_{Psy} von der Intensität des Lichtreizes, wobei die Intensität des Lichtreizes als mittlere Leuchtdichte aus der maximalen und minimalen Leuchtdichte nach $(L_{max} + L_{min})/2$ definiert wird. Trägt man die CFF_{Psy} gegen den Logarithmus der Reizintensität auf, so erhält man eine Kurve, die aus einem flacheren geraden Abschnitt, einem Knick und einem steileren geraden Abschnitt besteht. Diese Beziehung wurde von Baader in Freiburg 1891 entdeckt und ist bekannt als Ferry-Porter-Gesetz. Der Knick wurde interpretiert als der Übergang vom Stäbchen- zum Zapfensehen. Ebenfalls stark beeinflusst wird die CFF_{Psy} durch die Wellenlänge des Reizlichtes. Bei gleicher CFF_{Psy} erscheint Licht verschiedener Wellenlänge subjektiv gleich hell (Porter 1898, 1902), sodaß man die Helligkeit verschiedener Farben durch Flickerphotometrie vergleichen kann. Andere die CFF_{Psy} beeinflussende Faktoren sind: der Adaptationszustand (Schaternikoff 1902, Lythgoe und Tansley 1929), die Flächengröße des benutzten Reizpunktes, die Anstiegssteilheit des Reizes, der retinale Ort, der gleichzeitige Erregungszustand des Hörorgans (Levine 1958) und des anderen Auges (Hickey und Bartley 1969) und noch andere Faktoren (siehe die Übersichten von Landis 1954 und von van de Grind, Grüsser und Lunken-

heimer 1972).

Bei der psychophysischen Bestimmung der CFF_{Psy} ist es nun unmöglich zu entscheiden, ob diese CFF_{Psy} schon retinal oder erst durch zentralere Strukturen des Nervensystems bedingt ist. Mit dem Ableiten elektrischer Potentiale aus dem Sehnerven (Adrian und Matthews 1928) und dem Elektretinogramm (ERG) (Dodt 1951) konnte dann jedoch gezeigt werden, daß die retinalen Nervenzellen sicherlich schon eine Begrenzung der Reizfrequenz, bei der das Licht noch flimmernd wahrgenommen wird, bedingen. Von Christina Enroth (1952) stammt die erste umfassendere Darstellung der Reaktionen einzelner retinaler Ganglienzellen auf intermittierende Lichtreizung. Sie beschreibt, daß auf jeden einzelnen Reiz der intermittierenden Lichtreizung sowohl bei ON- als auch bei OFF-Antworten die Ganglienzelle mit mehreren, dicht aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen reagiert. Bei zunehmender Reizfrequenz nimmt die Zahl der Spikes pro Antwort ab, bis jeder Reiz gerade noch mit einem oder auch zwei Spikes beantwortet wird. Wird die Reizfrequenz jetzt noch weiter erhöht, dann reagiert die Ganglienzelle gerade nicht mehr auf jeden Reiz. Es liegt nicht mehr durchgehend ein 1:1 Reiz-Antwort Verhältnis vor. Jene Reizfrequenz, bei der gerade nicht mehr jeder einzelne Reiz von einer neuronalen Antwort gefolgt ist, wurde von Enroth als die neuronale "critical fusion frequency", als die CFF einzelner retinaler Neurone definiert. Diese CFF einzelner Neurone ist nun auch von verschiedenen Faktoren abhängig. Sie hängt ab von der initialen Entladungsrate bei langen Rechteckreizen (Enroth 1952), von der Reizintensität (Ogawa et al. 1966), von der maximalen Entladungsrate, welche sich bei retinalen Neuronen in dem Frequenzbereich zwischen 5 und 15 Hz einstellt (Brücke-Bartley-Effekt) (Grüsser und Creutzfeld 1957, Grüsser und Reidemeister, Reidemeister und Grüsser 1959). Als Latenzzeit wird jene Zeit definiert, die vom Zeitpunkt, an dem der Reiz eine bestimmte Schwelle überschreitet, bis zum Beginn der neuronalen Aktivität verstreicht. Für alle Arten von

Neuronen fand sich eine negative Korrelation zwischen der Latenzzeit bei der CFF und der CFF, d.h. je länger die Latenzzeit bei der CFF ist -die Latenzzeit nimmt mit der Reizfrequenz zu-, um so geringer ist die CFF. Die CFF der OFF-Zentrum-Neurone soll signifikant geringer sein als die der ON-Zentrum-Neurone nach Grüsser und Reidemeister (1959). Das Gegenteil wurde allerdings auch beschrieben (Hughes und Maffei 1966).

Nun bemerkten schon Adrian und Matthews 1928, daß oberhalb bestimmter Reizfrequenzen die elektrische Antwort manchmal ausblieb und sich ein 1:2 Reiz-Antwort-Verhältnis ausbildete, bis bei weiterer Erhöhung der Reizfrequenz die Antwort so aussah wie bei kontinuierlicher Lichtreizung. Vor allem in Granits Laboratorium wurde dieses Phänomen oft beobachtet (Granit und Ridell 1934, Granit und Therman 1935), der in diesem Zusammenhang von "rotierenden Erregungen" sprach (Granit 1941). Grüsser und Reidemeister (1959) weisen daraufhin, daß die durch die manchmal fehlenden Antworten auftretenden größeren Intervalle sich um ganzzahlige Vielfache der Periode der Reizfrequenz gruppieren, daß also neben einem 1:1 auch 1:2, 1:3 usw. Reiz-Antwort-Verhältnisse auftreten. Ogawa et al. (1966) schlagen deshalb vor, die von Enroth für einzelne Ganglienzellen definierte CFF mit "maximum frequency for complete following" (MFCF) zu bezeichnen, während Fukada et al. (1966) von dieser Frequenz als der "critical corresponding frequency" (CCF) sprechen. Beide Arbeitsgruppen geben an, daß sich oberhalb der CFF ein Frequenzbereich befindet, in dem die Ganglienzelle noch nicht ganz unregelmäßig feuert (Grüsser und Reidemeister 1959), bis dann oberhalb einer absoluten Grenzfrequenz das Neuron so feuert wie auf einen kontinuierlichen Lichtreiz.

Es erschien nun interessant, quantitativ zu untersuchen, wie sich die neuronale Antwort in jenem Frequenzbereich zwischen CFF und der absoluten Grenzfrequenz, bei der die neuronale Antwort aussieht wie die Reaktion auf einen

kontinuierlichen Lichtreiz, verhält. Das ist das Thema der vorliegenden Arbeit.

2. METHODIK

2.1. PRÄPARATION:

Die Experimente wurden an mit Pentobarbital narkotisierten Katzen (Narcoren 35 mg/kg Körpergewicht) vorgenommen. Die Katzen erhielten einen Dauerkatheter in die Vena femoralis, über den während des Experimentes ein Gemisch aus Curarin und Gallamin-thriethiodid (Flaxedil 30 mg/kg/ Stunde) in Glucoselösung infundiert wurde, welches Gemisch ausreicht, um Augenbewegungen zu unterdrücken (Rodieck et al. 1967). Tracheotomie wurde durchgeführt und manche Katzen über eine intratracheale Kanüle mit einem HARVARD-Respirator, andere mit einer Atempumpe (offenes System) künstlich beatmet. In ab und an durchgeführten Blutgasanalysen ergaben sich am zweiten Tage des Experimentes noch physiologische Werte (nach Blösch 1969). Die geringen Beeinflussungen der neuronalen Aktivität durch Pentobarbital in der verwendeten Dosierung (Foerster und Grüsser 1967, Schmidt und Creutzfeld 1968, Foerster 1970) wurden in Kauf genommen. Flaxedil beeinflusst die Aktivität nicht (Enroth-Cugell und Pinto 1970). Während des Experimentes lag die Katze auf einem Heizkissen, und die rektal fortlaufend gemessene Temperatur wurde im Bereich von 37 bis 38,5 °C konstant gehalten. Der Kopf des Tieres war in einem modifizierten Kopfhalter nach WELLS fixiert, der das Gesichtsfeld nicht einschränkte. Die Pupille wurde mit Atropin dilatiert und durch eine künstliche Pupille bedeckt, um Fluktuationen der Pupillenweite zu vermeiden. Die dann bestehenden Refraktionsanomalien wurden skiaskopisch bestimmt und durch vorgesetzte Linsen korrigiert.

2.2. REGISTRIERTECHNIK:

Mit Hilfe eines Zahnbohrers wurde auf einer Seite parieto-

temporal die Kalotte trepaniert, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, die Hirnoberfläche nicht zu verletzen, deren Dura meist unter dem Mikroskop entfernt wurde. Wolfram-Mikroelektroden mit einem Spitzendurchmesser von weniger als 1μ (Hubel 1957) wurden in den Tractus opticus unter akustischer Kontrolle der Nervenzellentladungen eingeführt. Es wurden Aktionspotentiale extrazellulär abgeleitet, die über einen TEKTRONIX 122 Vorverstärker einem TEKTRONIX 565 Oszillographen mit einem 2 A 61 Verstärkereinschub zugeführt und dort sichtbar gemacht wurden. Die verstärkten Aktionspotentiale triggerten Einheitsimpulse eines TEKTRONIX pulse generator, die sichtbar und über einen Lautsprecher hörbar gemacht wurden. Auf einem AMPEX-Magnetbandgerät wurden dann zur weiteren Analyse die verstärkten originalen Aktionspotentiale, die technischen Einheitsimpulse, die Lichtreiz-Zeit-Funktion, die über eine im Lichtgang befindliche Photozelle erfaßt wurde, und das gesprochene Versuchsprotokoll in vier Kanälen gespeichert.

2.3. REIZTECHNIK:

Vor den Corneae des Versuchstieres war in 90 cm Abstand ein 120x120 cm großer Mattschirm aufgestellt, der annähernd die Eigenschaften eines Lambertstrahlers aufwies. Zeigte das Bild auf dem Oszillographen an, daß sich die Elektrode in einer solchen Position zum Axon der Ganglienzelle befand, daß ein einzelnes Neuron registriert werden konnte, wurde zunächst mit der Taschenlampe zur groben Orientierung, dann mit dem Augenspiegel die Grenze des rezeptiven Feldzentrums auf dem Schirm bestimmt. Ein Lichtpunkt, gerade etwas kleiner als das rezeptive Feldzentrum, wurde in dasselbe projiziert. Der Lichtpunkt konnte durch eine im Strahlengang befindliche Blende den verschiedenen Zentrengrößen der rezeptiven Felder angepaßt und durch ein vorgeschaltetes Linsensystem scharf abgebildet werden. Die Größe der Feldzentren lag zwischen 0,2 und 2 Grad. Als Lichtquelle diente eine Quarz-Jod-Lampe, deren Leuchtdichte durch neutrale Graufilter reduziert werden konnte.

In der Zeit sinusförmig modulierte Lichtreize wurden durch zwei in den Strahlengang gebrachte Polarisationsfilter, eines feststehend, das andere rotierend, erzeugt. Die Rotation und damit also die Frequenz des Sinuslichtes konnte über einen Elektromotor zwischen 0,5 und 45 Hz stufenlos reguliert werden. Die Frequenz wurde mit Hilfe eines GRUNDIG-UNIVERSAL-Zählers angezeigt. Die maximale Leuchtdichte der sinusförmigen Lichtreize betrug 38 asb*, die von einer zweiten Lichtquelle produzierte Hintergrundbeleuchtung zur Vermeidung von Streulichte effekten auf dem ganzen Schirm 0,3-0,8 asb. Der Modulationsgrad, der in Prozent angegeben wird und als folgender Quotient definiert ist: $(L_{\max} - L_{\min}) / (L_{\max} + L_{\min})$, wobei $L_{\max}$ die maximalen und $L_{\min}$ die minimalen erreichten Leuchtdichten sind, erreichte einen Wert von über 90%. Wenn Registrierungen mit verschiedenen mittleren Leuchtdichten vorgenommen wurden, was nur unsystematisch geschah, wurde erst die niedrigste Leuchtdichte gewählt und dann sukzessiv höhere verwandt, was den Vorteil kürzerer Adaptationszeiten bietet. Die Registrierungen wurden so vorgenommen, daß bei einer Reizfrequenz dicht unterhalb der CFF, welche am Oszillographen recht genau bestimmt werden kann, für etwa zwei Minuten (mindestens jedoch 1023 Intervalle) die Reaktion des Neurons auf Magnetband gespeichert wurde. Dann wurde die Frequenz in kleinen Schritten erhöht und jede Frequenz auf diese Weise registriert. Die einfache Registrierung eines Neurons dauerte 30-40 Minuten; bei Leuchtdichteänderungen wiederholte sich diese Prozedur, so oft die Leuchtdichte geändert wurde.

2.4. DATENAUSWERTUNG:

Mit Hilfe eines LINC-8-Computers wurden die zwischen den technischen Impulsen auftretenden Intervalle gemessen und analysiert durch die Herstellung von Intervallhisto-

* Oft wird die Leuchtdichte auch statt in asb in $\frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$ angegeben. $1 \text{ asb} = 0,3183 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$.

grammen, Verbundwahrscheinlichkeitsdiagrammen und Berechnung von Übergangs- bzw. bedingten Wahrscheinlichkeiten.

2.4.1. Intervallhistogramme:

Aus Intervallhistogrammen kann man ablesen, mit welcher Häufigkeit Intervalle bestimmter Länge vorkommen. Auf der y-Achse sind die Häufigkeiten, auf der x-Achse die Intervalllängen aufgetragen. Das Auflösungsvermögen betrug 0,5 msec. Für jedes Intervallhistogramm wurden 1023 Intervalle ausgezählt, sehr selten weniger. Die Histogramme wurden auf dem Oszilloskop des Computers dargestellt und von dort abphotographiert. Beispiele für solche Intervallhistogramme sind in Abb.4,7,9,14 dargestellt. Mit Hilfe weiterführender Programme -die Programme wurden von U.Th.Eysel und Frau J.Vierkant-Glathe geschrieben- konnten die Häufigkeitsverteilungen ausgedruckt und zu weiteren Berechnungen verwandt werden.

2.4.2. Verbundwahrscheinlichkeitsdiagramme:

Sie dienen zur Analyse einfacher sequentieller Abhängigkeiten in den Impulsmustern und wurden von Rodieck, Kiang und Gerstein (1962) eingeführt. In der vorliegenden Arbeit werden nur Verbundwahrscheinlichkeitsdiagramme 1. Ordnung hergestellt, bei welchen auf beiden Achsen Intervalllängen aufgetragen werden: auf die x-Achse diejenigen der k-ten und auf der y-Achse die der (k+1)-ten Intervalle. Jeder Punkt im Diagramm 1. Ordnung repräsentiert also ein Paar benachbarter Intervalle (I_k, I_{k+1}). Bei Verbundwahrscheinlichkeitsdiagrammen 2.Ordnung würden die Intervalllängen der Intervalle I_k und I_{k+2} und bei n-ter Ordnung die der Intervalle I_k und I_{k+n} gegeneinander aufgetragen. Die Schwärzung dieses Punktes gibt die Häufigkeit dieser Intervallkombinationen wieder und die Dichte der Punktwolken (siehe Abb.8 und 15) die Häufigkeit ähnlicher Intervallkombinationen. So wird die eigentlich dreidimensionale Funktion hier zweidimensional dargestellt. Diese Diagramme wurden quantitativ nicht weiter ausgewertet; es wurden also keine Korrelationskoeffizienten berechnet, da die Voraussetzung hierzu, nämlich Normalverteilung der Veränderlichen, hier nicht

gegeben ist (Linder 1960).

2.4.3. Übergangs- bzw. bedingte Wahrscheinlichkeiten:

Die Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten erfolgt, um einen Prozeß auf Markov-Ketten-Eigenschaften hin zu untersuchen. Zur Erläuterung von Markov-Ketten Eigenschaften diene folgendes Beispiel: In der zufälligen Buchstabenfolge eines Textes ist die Wahrscheinlichkeit, daß überhaupt ein N auftritt geringer als die Wahrscheinlichkeit, mit der ein N auf ein I folgt. Und diese bedingte Wahrscheinlichkeit (N erfolgte, vorausgesetzt I ging voran) $P_{(N/I)}$ ist geringer als die Wahrscheinlichkeit für N, wenn die Buchstaben B,E,R,L,I vorangingen. Oder anders: Wenn die Buchstaben B,E,R,L,I vorangegangen sind, dann folgt das N mit einer sehr viel größeren Wahrscheinlichkeit als mit der absoluten Wahrscheinlichkeit seines Auftretens. Damit soll nur plausibel gemacht werden, daß die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses oder Zustandes von vorangehenden Zuständen abhängig sein kann. Allgemein wird eine Markov-Kette definiert als eine Sequenz $X_0, X_1, \dots$ von diskreten zufälligen Variablen mit der Eigenschaft, daß die bedingte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von $X_{n+1} - X_0, X_1, \dots, X_n$ seien vorausgegangen - nur von der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von X_n abhängt, also:

$$P(X_{n+1}/X_0, X_1, \dots, X_n) = P(X_{n+1}/X_n) \quad (\text{nach}$$

Cox und Miller 1965). Auf diese Arbeit übertragen bedeutet das: Es wurde untersucht, ob die Länge eines aufgetretenen Intervalles von der Länge des vorhergehenden Intervalles abhängt. Zur Berechnung wurden die Intervalle klassifiziert und vier Zuständen zugeordnet (Z_0 bis Z_3), wie in der Legende zu Abb.2 beschrieben. Dann wurden mit Hilfe des Computers die bedingten Wahrscheinlichkeiten berechnet, mitdenenz.B. Z_0 erfolgt, vorausgesetzt Z_1 oder Z_2 sind vorangegangen. Diese bedingten Wahrscheinlichkeiten, die auch Übergangswahrscheinlichkeiten genannt werden, werden dann als Matrix folgender Form wiedergegeben:

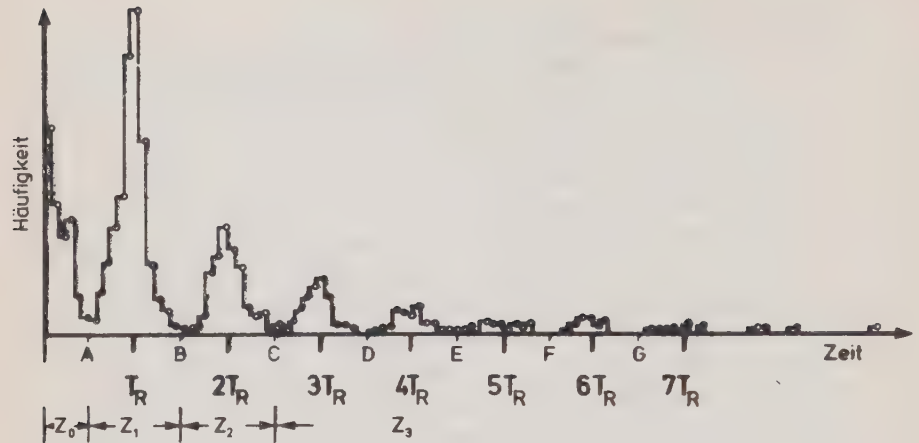


Abb.2 : Schema zur Erläuterung der Intervallklassifikation. Dies ist ein Intervallhistogramm (siehe auch Abb.4) bei einer Reizfrequenz oberhalb der CFF (OFF-Zentrum-Neuron). Das 1. Maximum beinhaltet die Doppel- und Mehrfachentladungen. Das 2. Maximum entspricht ungefähr (siehe S.19) der Periode des Reizes (T_R). Die weiteren Maxima sind ganzzahlige Vielfache der Reizperiode ($2T_R$, $3T_R$, usw.). A,B,C, usw. liegen jeweils auf der Mitte zwischen 0 und T_R , T_R und $2T_R$, $2T_R$ und $3T_R$ usw.. Zur Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten wurden die Intervalle nach ihren Längen den Zuständen Z_0 , Z_1 , Z_2 , Z_3 zugeordnet, sodaß Z_0 die Intervalle mit den Längen 0 bis A, Z_1 die mit den Längen A bis B, Z_2 die mit den Längen B bis C und Z_3 die mit den Längen größer als C beinhalten.

Abb.2 kann auch zur Erläuterung der Berechnung von H_n (S.16) dienen. Die Intervallhäufigkeiten wurden von A bis B für H_2 , von B bis C für H_3 usw. summiert, wobei also A,B,C, usw. gleich den jeweiligen z und i für die entsprechenden H_n sind.

Folgezustand

Anfangs= zustand	$P(Z_0/Z_0)$	$P(Z_1/Z_0)$	$P(Z_2/Z_0)$	$P(Z_3/Z_0)$
	$P(Z_0/Z_1)$	$P(Z_1/Z_1)$	$P(Z_2/Z_1)$	$P(Z_3/Z_1)$
	$P(Z_0/Z_2)$	$P(Z_1/Z_2)$	$P(Z_2/Z_2)$	$P(Z_3/Z_2)$
	$P(Z_0/Z_3)$	$P(Z_1/Z_3)$	$P(Z_2/Z_3)$	$P(Z_3/Z_3)$

Bisher handelte es sich um bedingte Wahrscheinlichkeiten 1. Ordnung, da nur der Zustand unmittelbar vor dem untersuchten Zustand berücksichtigt wurde, also nur $P(X_{n+1}/X_n)$ berechnet werden sollte. Berücksichtigt man jedoch noch weitere Zustände vor dem unmittelbar vorangehenden, so handelt es sich um bedingte Wahrscheinlichkeiten entsprechend höherer Ordnung. Zur Auswertung müssen nun die in der Matrix (Beispiele Tab.2 und 3) angegebenen bedingten Wahrscheinlichkeiten mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Zustandes überhaupt, die aus den Intervallhistogrammen entnommen wurde (siehe S.15), verglichen werden. Diese Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Zustandes überhaupt wird hier im Gegensatz zu den in der Matrix angegebenen bedingten Wahrscheinlichkeiten absolute Wahrscheinlichkeit genannt. Ein Markov-Prozeß 1. Ordnung liegt dann vor, wenn die bedingten Wahrscheinlichkeiten 1. Ordnung signifikant unterschieden sind von den absoluten Wahrscheinlichkeiten. Die statistische Prüfung im Sinne eines chi-Quadrat-Testes ist von Anderson und Goodman (1957) für eine Markov-Kette mit n Zuständen angegeben worden. Zur Zeit dieser Arbeit existierte kein Programm für diesen Test, sodaß er nicht durchgeführt werden konnte. Weitere Einzelheiten zur Markov-Ketten-Theorie finden sich bei Ash (1965) und Cox und Miller (1965).

3. ERGEBNISSE

Es werden die Ergebnisse einer Versuchsreihe mit 14 Katzen mitgeteilt. Dabei wurden 38 Neurone registriert, von denen 17 der statistischen Analyse zugeführt wurden.

3.1. OFF-ZENTRUM-NEURONE

Die Originalregistrierung eines OFF-Zentrum-Neurons in der Abb.3 zeigt die Charakteristika der neuronalen Antwort, die schon Enroth (1952) beschrieb. Auf jeden Sinusreiz reagiert das Neuron mit einer dichten Folge von Aktionspotentialen (siehe z.B. 9,2 Hz), deren Anzahl pro Antwort bei zunehmender Reizfrequenz abnimmt. Endlich bei der Frequenz 13,5 Hz fällt ab und die neuronale Antwort ganz aus: die CFF ist erreicht. Oberhalb dieser Frequenz treten größere Intervalle auf als diejenigen, die der Periode des Reizes ungefähr entsprechen (siehe unten). Mit Hilfe der Computeranalyse war es nun relativ einfach zu klären, ob diese größeren Intervalle zufällig oder in irgendeiner Weise korreliert zum Reiz auftraten. Zur Auswertung wurden Intervallhistogramme hergestellt, die den Vorteil größerer Einfachheit des Herstellens und des Erkennens von längeren Intervallen als der Reizperiode gegenüber dem Post-Stimulus-Time-Histogramm (PSTH) bieten. Ein Nachteil des Intervallhistogramms besteht darin, daß die Lokalisation der Spikes über dem Sinusreiz nicht erkannt werden kann. Bei Betrachtung der Originalregistrierung ist bereits zu vermuten, daß die Häufigkeitsmaxima im Intervallhistogramm bei Intervallgrößen liegen würden, die ganzzahligen Vielfachen der ungefähren Reizperiode entsprechen (Reidemeister und Grüsser, Grüsser und Reidemeister 1959). Sie werden dem ganzzahligen Vielfachen nur der ungefähren Reizperiode entsprechen - die Intervalle sind etwas kleiner -, weil doch manchmal ein Reiz mit Doppel- oder Mehrfachentladungen beantwortet wird, deren Intervalle dem 1. Gipfel im Intervallhistogramm entsprechen. Neben einem 1:1 Reiz-Antwort-Verhältnis treten 1:2, 1:3, bzw.

OFF - ZENTRUM - NEURON

No 31

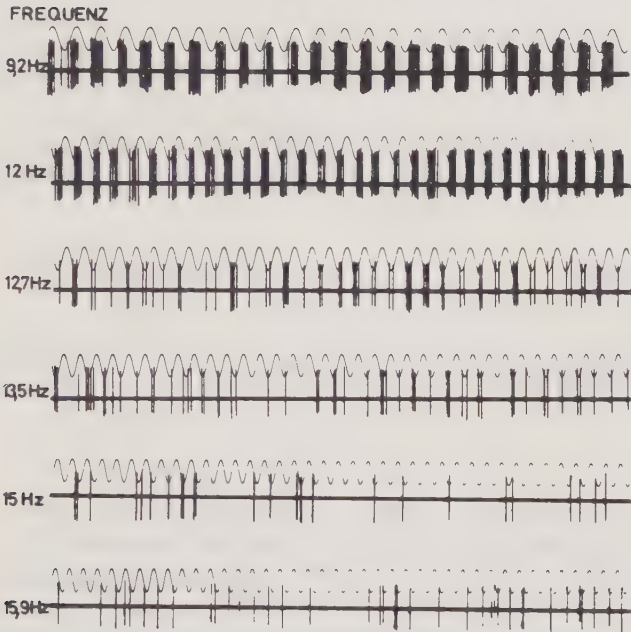


Abb. 3: Originalregistrierung eines OFF-Zentrum-Neurons. Man sieht, daß bei 9,2 Hz jeder Sinuslichtreiz von vielen Aktionspotentialen gefolgt ist. Mit Erhöhung der Reizfrequenz nimmt die Zahl der Entladungen pro Einzelreiz ab. Schließlich wird ab und an ein Einzelreiz nicht mehr beantwortet: die CFF von in diesem Falle 13,5 Hz ist erreicht. Bei weiterer Steigerung der Frequenz treten größere Intervalle auf, die sich um ganzzahlige Vielfache der Reizperiode gruppieren.

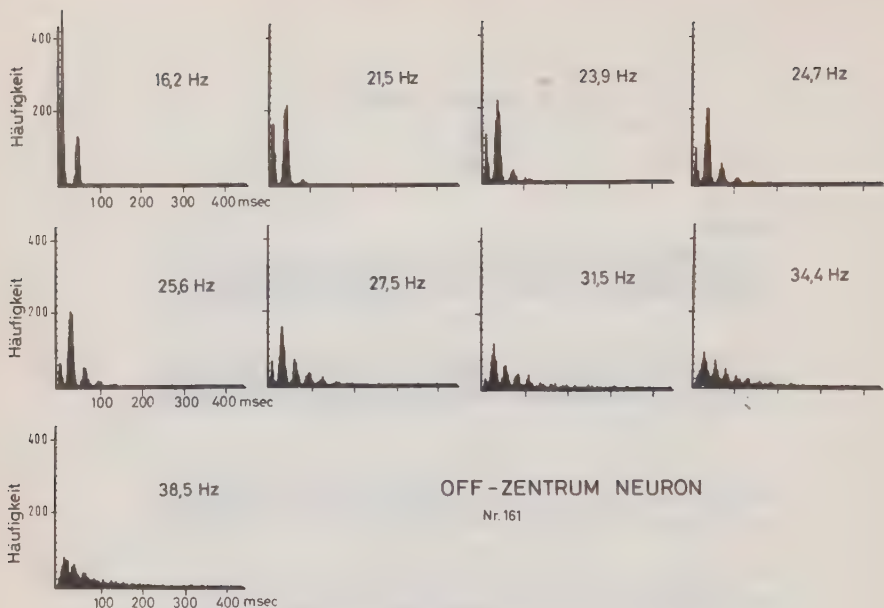


Abb. 4: Intervallhistogramme eines OFF-Zentrum-Neurons bei verschiedenen Reizfrequenzen. Auf der Abzisse sind die Intervalllängen in msec aufgetragen. Das Auflösungsvermögen beträgt 0,5 msec. Bei Erhöhung der Reizfrequenz erscheinen größere Intervalle (siehe Abb.3), während die Zahl der Doppel- und Mehrfachentladungen (1.Maximum) abnimmt. Die Maxima scheinen einer Exponentialfunktion zu folgen, die im Verlaufe der Frequenzsteigerung abflacht, deren Zeitkonstante also zunimmt (siehe Tab.1 und Abb.6)

1:n Reiz-Reaktion-Relationen auf, und zwar wird n immer größer, je höher die Reizfrequenz wird. Bei den Intervallhistogrammen fiel nun auf, daß die Maxima auf einer Exponentialfunktion zu liegen schienen. Der 1. Gipfel bleibt für die folgende Betrachtung unberücksichtigt, da es sich bei diesem Gipfel um Doppel- oder Mehrfachentladungen handelt, die auf ein und dieselbe Reizperiode erfolgen und die später bei der Behandlung der Erregbarkeit-Zeit-Funktion der Ganglienzellmembran wichtig sind. Es wurde nun die Summe aller Intervalle, die ein Maximum im Intervallhistogramm bilden, also von der Länge $T_R - \frac{T_R}{2}$ (msec) bis $T_R + \frac{T_R}{2}$ (msec) (siehe Abb.2) berechnet, wobei

$$T_R = a \cdot \Delta t \quad (\text{msec}) \quad (1)$$

der Abzissenwert zum zweiten Gipfel des Intervallhistogramms ist (a = Konstante, Δt = zeitliches Auflösungsvermögen des Computerprogramms zur Herstellung der Histogramme). Für diese Summe H_2 ergibt sich:

$$H_2 = \sum_{j=a \cdot \Delta t - \frac{a \cdot \Delta t}{2}}^{j=a \cdot \Delta t + \frac{a \cdot \Delta t}{2}} h_j \quad (2)$$

(h_j = Zahl der Intervalle in der j-ten Intervallklasse). Auf entsprechende Weise werden nun die folgenden Gipfel des Intervallhistogramms berechnet:

$$H_n = \sum_{j=i}^{j=z} h_j \quad (3)$$

$$\text{wobei } i = (n-1) \cdot a \cdot \Delta t - \frac{(n-1)a\Delta t - (n-2)a\Delta t}{2} \quad \text{und} \\ z = (n-1) a \cdot \Delta t - \frac{n \cdot a \Delta t - (n-1) \cdot a \Delta t}{2} \quad \text{für } n=2,3,4,\dots k.$$

Die H_n entsprechen den Häufigkeiten der Intervalle in den einzelnen Maxima und H_n/N (N : die Anzahl aller Intervalle eines Histogramms) wäre eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der eine 1:n Reizübertragung an der Ganglienzelle erfolgt. Wenn es nun eine Exponential=

funktion wäre, mit der die Häufigkeitsverteilung der Intervalle im Intervallhistogramm beschrieben werden könnte, dann müßte diese folgendermaßen aussehen:

$$H_n = H_2 e^{-\frac{(n-1) T_R}{\tau}} \quad (4)$$

für $n = 2, 3, 4, \dots, k$, wobei τ die Zeitkonstante darstellt. Diese Funktion gälte allerdings nur für den Idealfall, daß $t_n = (n-1) T_R$, was nicht immer ganz exakt stimmen muß, da sich die Intervalle bei Auftreten einer 1:n Reiz-Antwort-Relation um ganzzahlige Vielfache der Reizperiode herum gruppieren. Diese Funktion ist eine un=stetige Funktion, da sie nur für natürliche Zahlen von n gilt. Die logarithmierten Werte von H_n gegen die Intervalllängen aufgetragen müßten Geraden ergeben, da

$$\log H_n = -\frac{1}{\tau} (n-1) T_R + \log H_2 \quad (5)$$

ist, was der allgemeinen Geradengleichung

$$y = mx + b \quad (6)$$

entspricht, wobei diese Funktion natürlich auch nur für $n = 2, 3, 4, \dots, k$ gelten würde. Es ergaben sich tatsächlich Geraden, deren Korrelationskoeffizient in den meisten Fällen über 0,95, nie jedoch unter 0,74 betrug. Abb.5 zeigt Beispiele solcher Geraden. Damit ist gezeigt worden, daß die Häufigkeitsverteilung der Intervalle beim Auftreten einer 1:2, 1:3, 1:n Reizübertragung oberhalb der CFF nicht zufällig ist, sondern zumindest annähernd einer e-Funktion folgt.

Interessant ist nun das Verhalten der Zeitkonstanten bei Veränderung der Reizfrequenz. τ^* kann berechnet werden aus dem Steigungsmaß der oben berechneten Geraden.

* Wenn von τ und m hier die Rede ist, handelt es sich immer um τ_{10} und m_{10} , womit gesagt sein soll, daß zu ihrer Berechnung $^{10}\log$ bestimmt wurde und nicht der natürliche Logarithmus. Das wahre τ und m kann berechnet werden aus den hier angegebenen: $m_{10} / 0,4342 = m$, $\tau_{10} 0,4342 = \tau$

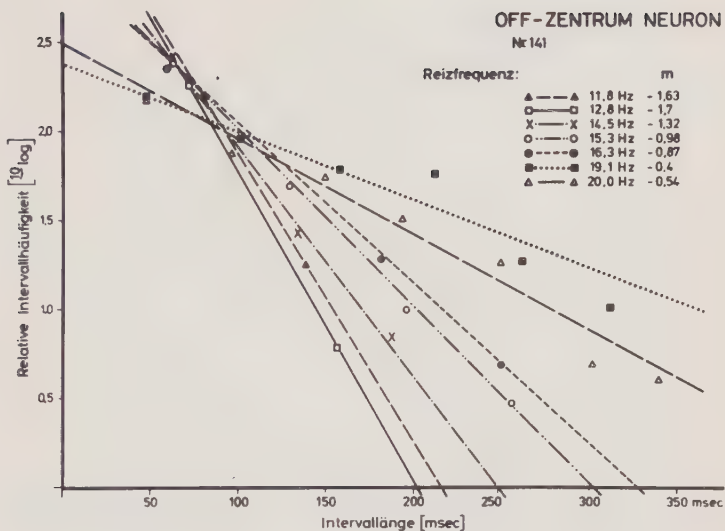


Abb.5 : Dem Abzissenwert jedes Maximums im Intervall= histogramm wurde die logarithmierte Summe aller Inter= valle entsprechend der Abb.2 von A bis B, B bis C, C bis D, usw. zugeordnet. Es ergeben sich Geraden, deren Korrelationskoeffizient bei diesem Neuron nie kleiner als 0,9 ist. Man sieht, daß die Steigung dieser Gera= den, deren negativer Kehrwert gleich der Zeitkonstanten der Exponentialfunktion ist (siehe S.27, Gleichung (7)), von der Reizfrequenz abhängt (siehe Abb.6)

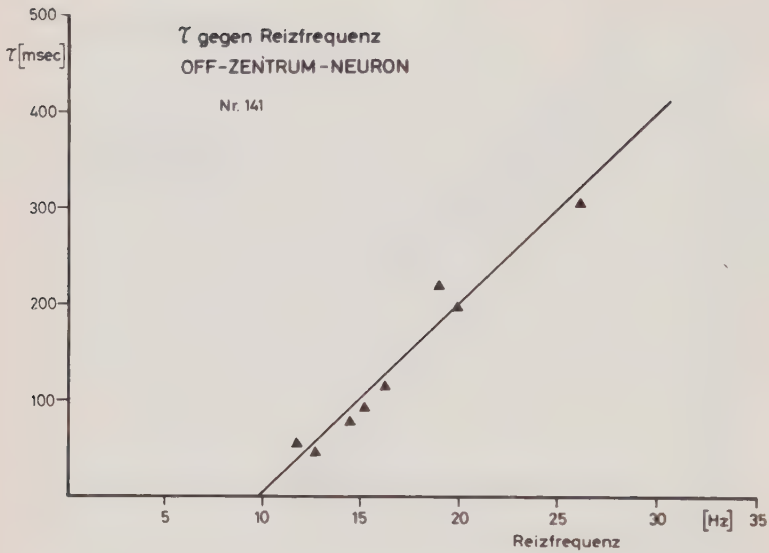


Abb.6 : Abhängigkeit der Zeitkonstanten von der Reizfrequenz. Der Korrelationskoeffizient beträgt für diese Punkte 0,9775 (Siehe auch Tab.1 und Anmerkung S.17 unten)

NEURON Nr.	LEUCHTDICHTE	MESPUNKTE	STEIGUNG	KORR.KOEFFIZIENT
3-1	16,6 asb	4	60,78	0,9738
7-1	36,0 "	3	160,84	0,9597
12-1	36,0 "	4	62,18	0,7499
	25,9 "	3	100,97	0,9999
12-3	8,6 "	3	39,67	0,9908
	3,6 "	3	38,93	0,9662
	2,2 "	4	32,23	0,7321
14-1	3,6 "	7	19,01	0,9775
15-4	3,6 "	6	19,78	0,9886
16-1	25,9 "	5	21,54	0,9880
	16,6 "	5	10,85	0,9578
	8,6 "	8	5,9	0,8667
	2,2 "	8	11,13	0,9146
18-7	16,6 "	3	21,18	0,9695
	8,6 "	3	16,3	0,9769
44-3	36,0 "	4	302,84	0,8963

Tab.1: Lineare Abhängigkeit der Zeitkonstanten von der Reizfrequenz. Es werden die linearen Korrelationskoeffizienten und die Steigungen der Geraden angegeben, sowie die Zahl der Meßpunkte und die Leuchtdichte, bei der die Messung zustande kam. Neuron 14-1 ist als Beispiel in Abb.5 dargestellt. Es handelt sich ausschließlich um OFF-Zentrum-Neurone. (Die Steigung hat die Dimension msec.sec.)

Aus Gleichungen (5) und (6) ergibt sich:

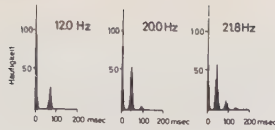
$$\tau = - \frac{1}{m} \quad (7)$$

Für die gegen die Reizfrequenz aufgetragenen τ wurden die Regressionsgeraden berechnet, deren Korrelationskoeffizient ebenfalls in den meisten Fällen über 0,9, nie jedoch unter 0,73 beträgt (siehe Tab.1). In Abb. 5 ist ein Beispiel für die lineare Abhängigkeit der Zeitkonstanten τ von der Reizfrequenz zu sehen. Insgesamt verhalten sich 9 OFF-Zentrum-Neurone in diesem Sinne, wobei allerdings die Geraden für die einzelnen Meßreihen und Neurone ziemlich unterschiedlich aussehen (siehe Tab.1). Damit ist gezeigt, daß zumindest bei einem Teil der OFF-Zentrum-Neurone die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von 1:2, 1:3, 1:n Reiz-Antwort-Relationen mit der Funktion H_n (Gleichung 4) beschrieben werden kann, deren Zeitkonstante mit der Reizfrequenz linear korreliert ist.

Die Abhängigkeit dieses Verhaltens von der Leuchtdichte des benutzten Reizes wurde nicht systematisch untersucht. Immerhin gibt es einige Neurone, wie das der Abb.7, bei denen sich bei niedrigen Leuchtdichten sehr schön die Berechnung der Funktion H_n als Regressionsgerade der logarithmierten Integrale durchführen läßt, während dies bei höheren Leuchtdichten nicht mehr möglich ist, da jetzt keine größeren Intervalle mehr auftreten. Es erfolgt bei höheren Leuchtdichten keine oder nur sehr geringe 1:3, 1:4. usw. Reizübertragung.

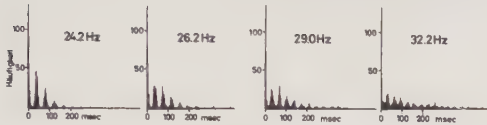
Bei den oben beschriebenen Neuronen wäre es nun nicht nur wichtig zu wissen, mit welcher absoluten Häufigkeit die Intervalle der einzelnen Klassen vorkommen - das ist aus den Intervallhistogrammen zu ersehen -, sondern auch, in welcher Reihenfolge die Intervalle erfolgen, z.B. ob die Wahrscheinlichkeit, mit der die Intervalle einer bestimmten Intervallklasse erfolgen, von der Länge des vorangehenden Intervalls abhängt. Mit Hilfe des Verbundwahrscheinlichkeitsdiagramms 1. Ordnung läßt sich herausfinden, wie häufig Intervalle bestimmter Intervallklassen

NEURON Nr. 15-4
Leuchtdichte: 3,6 asb

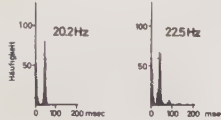


LEUCHTDICHTE

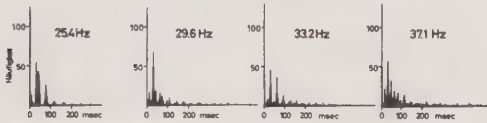
3,6 asb



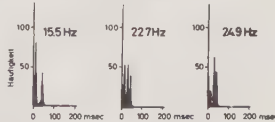
NEURON Nr. 15-4
Leuchtdichte: 8,6 asb



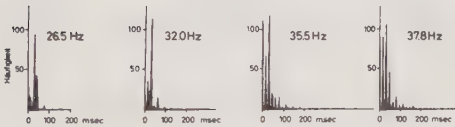
8,6 asb



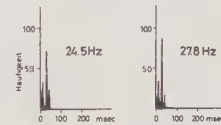
NEURON Nr. 15-4
Leuchtdichte: 16,6 asb



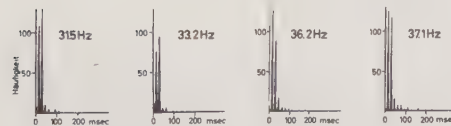
16,6 asb



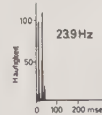
NEURON Nr. 15-4
Leuchtdichte: 25,9 asb



25,9 asb



NEURON Nr. 15-4
Leuchtdichte: 36 asb



36,0 asb

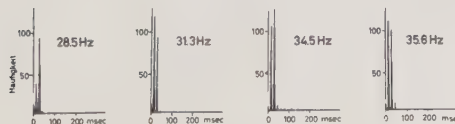


Abb. 7: Verhalten eines OFF-Zentrum-Neurons oberhalb der CFF in Abhängigkeit von der Leuchtdichte. Bei steigender Leuchtdichte treten selten längere Intervalle auf.

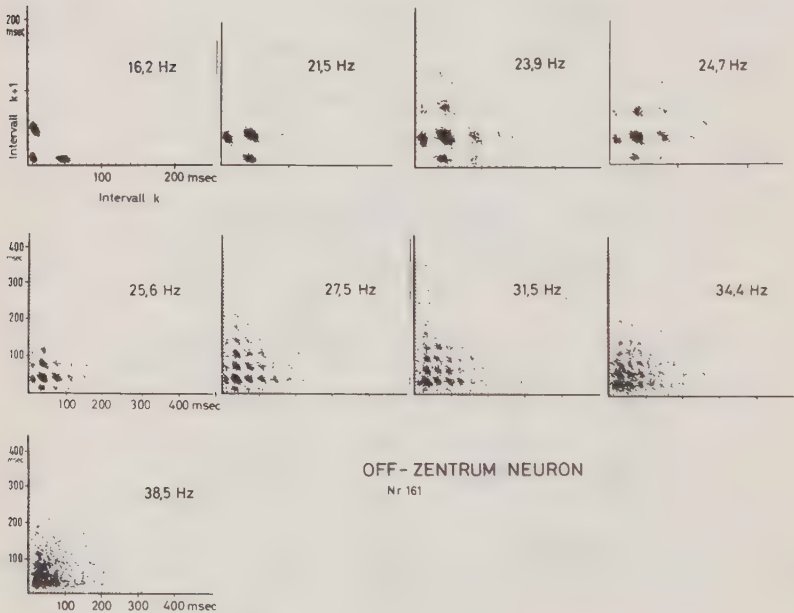


Abb. 8: Verbundwahrscheinlichkeitsdiagramme 1. Ordnung bei verschiedenen Frequenzen. Unterhalb der CFF treten bevorzugt drei Zweierintervallfolgen auf. Es folgen (Intervall $k+1$) lange Intervalle auf kurze (Punkt oben, 16,2 Hz), kurze Intervalle auf lange (Punkt rechts 16,2 Hz) und kurze Intervalle auf kurze. Bei letzterer Kombination handelt es sich um Mehrfachentladungen. Zum Vergleich siehe Abb.3.

aufeinanderfolgen, indem ein Punkt des Diagramms zustande kommt, wenn ein Intervall mit der Länge des Ordinatenwertes auf ein Intervall mit der Länge des Abszissenwertes dieses Punktes folgt. Abb.8 zeigt Beispiele solcher Diagramme. Die Dichte der Punktwolke zeigt die Häufigkeit an, mit der ähnliche Intervallkombinationen auftreten. Bei Betrachtung des Diagramms der Reizfrequenz 16,2 Hz in Abb. 8 sieht man, daß drei Kombinationen von Zweierintervallfolgen auftreten: Es folgen kurze Intervalle auf kurze, wobei es sich um Mehrfachentladungen bei der Antwort des Neurons auf einen Sinuslichtreiz des Neurons unterhalb der CFF handelt. Außerdem folgen lange Intervalle auf kurze (Punkt oben); denn nach der Beantwortung eines Sinuslichtreizes durch das Neuron erfolgt ein längeres Intervall, welches ungefähr der Reizperiode entspricht (siehe oben) und deswegen für unsere Darstellung hier Periodenintervall ($PI = T_R$ (msec)) genannt werden soll. Die mittlere Länge dieses PI ist gleich T_R (siehe Gleichung 1, S.22).

3. folgen kurze Intervalle auf lange (PI), da nach jedem Periodenintervall wieder Doppel- oder Mehrfachentladungen unterhalb der CFF auftreten (Punkt rechts; vergleiche die Originalregistrierung Abb.3). Das erklärt auch, daß keine langen Intervalle (PI) auf lange Intervalle folgen. Bei Erhöhung der Reizfrequenz ist nun folgendes zu beobachten: 1. Es folgen ganz selten sehr lange auf sehr lange Intervalle (z.B. 6 PI). 2. Periodenintervalle folgen sehr häufig aufeinander. 3. Auf Periodenintervalle folgen mit absteigender Häufigkeit 2 PI, 3 PI, ...n PI. 4. Erfolgt ein PI, so gehen mit absteigender Häufigkeit 2 PI, 3 PI, ...n PI voraus. 5. Dieselben Häufigkeiten in der Intervallfolge finden sich entsprechend für 2 PI, 3 PI, ...n PI, d.h. die auftretende Figur ist annähernd symmetrisch. Betrachtet man in Abb.8 25,6 Hz das Intervall 2 PI und gleichzeitig die vorangehenden, so sieht man, daß am häufigsten PI vorangeht, und mit absteigender Häufigkeit 2 PI, 3 PI, ...n PI. Man kann nun nicht den Schluß daraus ziehen, daß ein längeres Intervall mit einer größeren

Wahrscheinlichkeit erfolgt, wenn ein sehr viel kürzeres, z.B. PI, voranging, als wenn z.B. 3 PI voranging, da PI absolut sehr viel häufiger auftreten als die ganzzahligen Vielfachen von PI.

Um aber doch zu einer entsprechenden Folgerung zu gelangen, wurde die Intervallfolge auf Markov-Ketten-Eigenschaften untersucht (Eysel und Grüsser 1970 b, Eysel 1971 b). In einer Markov-Kette 1. Ordnung ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Intervalles aus einer bestimmten Intervallklasse ausschließlich vom vorangehenden Intervall abhängig, bei Markov-Ketten höherer Ordnung zusätzlich von einer ordnungsabhängigen Zahl von Zuständen vor dem unmittelbar vorangehenden. Die Analyse wurde ausgeführt mit einem Programm von U.Th. Eysel am LINC-8-Computer. Es wurden für vier Zustände, also für vier definierte Intervallklassen (siehe Kap. 2.4.3. und Abb.2), die Übergangswahrscheinlichkeiten, mit denen jeweils zwei von ihnen aufeinander folgen, berechnet. Diese bedingten Wahrscheinlichkeiten wurden zusammen mit der absoluten Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Intervallkombinationen (Zahlen in Klammern unter den Wahrscheinlichkeiten in Tab.2 und 3) vom Computer als Matrix ausgegeben. Beispiele solcher Matritzen sind Tab.2 und 3. 0,1,2,3 kennzeichnen die Zustände, bzw. die untersuchten Intervallklassen, die in Abb.2 definiert wurden. Zustand 0 entspricht den Intervallen, die bei Doppel- und Mehrfachentladungen auftreten. Diese Intervalle werden jetzt berücksichtigt, da sie für die Erregbarkeit-Zeit-Funktion der Ganglienzellmembran von Bedeutung sein können. Die Matrix der Tab.2 zeigt die Übergangswahrscheinlichkeiten 1. Ordnung des Neurons 15-4 (Leuchtdichte 3,6 asb) bei einer Reizfrequenz, bei welcher das größte auftretende Intervall 2 PI entspricht (vergleiche Abb.7 3,6 asb, 20 Hz). Die Wahrscheinlichkeiten einer Zeile addiert ergeben immer 1. Die Summe der absoluten Häufigkeiten einer Zeile ist gleich der absoluten Häufigkeit mit der dieser Zustand

a)	Zustand :	0	1	2
	Absolute Wahrscheinlichkeit:	0,425	0,535	0,040
1. Ordnung:	0	1	2	
	0	0,222 (96)	0,723 (313)	0,055 (24)
	1	0,570 (312)	0,400 (219)	0,030 (16)
	2	0,634 (26)	0,366 (15)	0,0 0
2. Ordnung:	0	1	2	
	00	0,104 (10)	0,854 (82)	0,042 (4)
	01	0,498 (156)	0,470 (147)	0,032 (10)
	02	0,667 (16)	0,333 (8)	0,0 0
	10	0,237 (74)	0,699 (218)	0,064 (20)
	11	0,676 (148)	0,301 (66)	0,023 (5)
	12	0,563 (9)	0,438 (7)	0,0 0
	20	0,462 (12)	0,538 (14)	0,0 0
	21	0,533 (8)	0,400 (6)	0,067 (1)

b)	Zustand:	0	1	2	3
	Absolute Wahrscheinlichkeit:	0,144	0,249	0,195	0,412

1. Ordnung:	0	1	2	3
0	0,034 (5)	0,295 (43)	0,260 (38)	0,411 (60)
1	0,159 (42)	0,230 (61)	0,196 (52)	0,415 (110)
2	0,167 (33)	0,227 (45)	0,197 (39)	0,409 (81)
3	0,163 (67)	0,281 (116)	0,165 (68)	0,391 (161)

2. Ordnung:	0	1	2	3
00	0,0 0	0,200 (1)	0,0 0	0,800 (4)
01	0,139 (6)	0,162 (7)	0,209 (9)	0,488 (21)
02	0,210 (8)	0,132 (5)	0,158 (6)	0,500 (19)
03	0,150 (9)	0,283 (17)	0,133 (8)	0,434 (26)
10	0,0 0	0,262 (11)	0,286 (12)	0,452 (19)
11	0,147 (9)	0,197 (12)	0,246 (15)	0,410 (25)
12	0,173 (9)	0,231 (12)	0,211 (11)	0,385 (20)
13	0,227 (25)	0,273 (30)	0,118 (13)	0,382 (42)
20	0,061 (2)	0,273 (9)	0,273 (9)	0,393 (13)

Fortsetzung:

	0	1	2	3
21	0,156 (7)	0,222 (10)	0,133 (6)	0,489 (22)
22	0,128 (5)	0,231 (9)	0,205 (8)	0,436 (17)
23	0,222 (18)	0,210 (17)	0,247 (20)	0,321 (26)
30	0,045 (3)	0,328 (22)	0,269 (18)	0,358 (24)
31	0,172 (20)	0,276 (32)	0,190 (22)	0,362 (42)
32	0,162 (11)	0,279 (19)	0,206 (14)	0,353 (24)
33	0,093 (15)	0,323 (52)	0,168 (27)	0,416 (67)

Tab.: 2a und b: Übergangswahrscheinlichkeiten 1. und 2. Ordnung. OFF-Zentrum-Neuron Nr. 15-4 bei a: 20 (Hz) und b: 29,6 (Hz). Erklärung siehe Text.

(= Intervalle einer Intervallklasse) überhaupt vorkommt, welche aus den entsprechenden Intervallhistogrammen zu entnehmen ist. Diese Matritzen geben nun unabhängig von der absoluten Häufigkeit Aufschluss darüber, mit welcher bedingten Wahrscheinlichkeit zwei Intervalle bestimmter Klassen aufeinanderfolgen.

Daraus kann man ersehen, daß lange Intervalle, dem Zustand 2 entsprechend, relativ am häufigsten auf Doppel- oder Mehrfachentladungen (Zustand 0) folgen, immer verglichen mit der absoluten Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens, die über der Tabelle angegeben ist. Lange Intervalle (Zustand 2) folgen mit absteigender Häufigkeit auf PI (Zustand 1) und 2 PI (Zustand 2). Umgekehrt gehen auch relativ am häufigsten den langen Intervallen des Zustandes 2 Doppel- oder Mehrfachentladungen voran. Diese Analyse wurde für Neurone, die den Abb.4 und 8 entsprechende Intervallhistogramme bzw. Verbundwahrscheinlichkeitsdiagramme zeigen, ausgeführt. Die Deutlichkeit dieser Eigenschaften nimmt bei Erhöhung der Reizfrequenz ab, was mit dem häufigeren Auftreten längerer Intervalle zusammenhängt. Dies ist auch aus dem Beispiel der Tab.2 b zu entnehmen (siehe Diskussion). Bei allen Neuronen wurde dieses Verhalten beobachtet, was folgendermaßen zusammengefaßt werden kann: Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Intervall bestimmter Länge auftritt, hängt von der Länge des vorausgehenden Intervalls ab. Bei langem vorangehenden Intervall ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein kurzes nachfolgt, relativ höher als bei kurzem vorangehenden, oder umgekehrt: die Wahrscheinlichkeit, daß einem langen Intervall ein kurzes vorangegangen ist, ist größer, als daß einem langen ein langes Intervall vorangegangen ist.

Bei Betrachtung der Matritzen für die bedingten Wahrscheinlichkeiten 2. Ordnung, bei der die Abhängigkeit des Zustandes n vom Zustand $(n-1)$ und Zustand $(n-2)$ untersucht wird, und höherer Ordnung ließen sich keine auffälligen Abhängigkeiten mehr feststellen, was nach

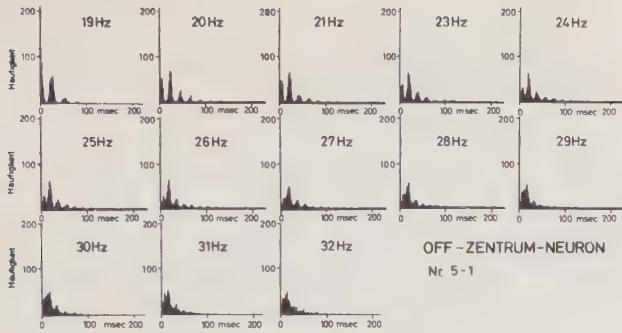


Abb. 9: Intervallhistogramme bei verschiedenen Frequenzen oberhalb der CFF. Es handelt sich um ein Neuron, bei dem sehr selten eine Übertragung von mehr als 1:5 erfolgt (siehe Text).

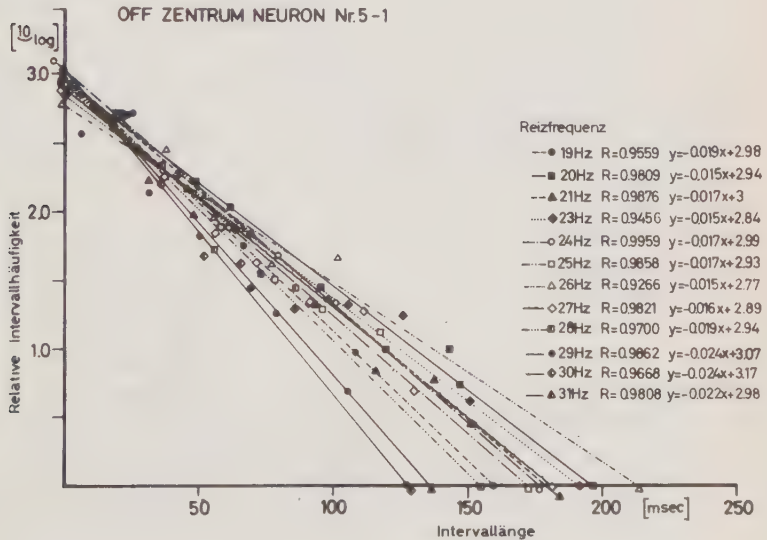


Abb. 10: Zur Erklärung siehe Legende der Abb. 5. (Die Punkte hier auf dem Koordinatensystem oder außerhalb des 1. Quadranten sind keine Meßpunkte, sondern dienen nur zur Kennzeichnung der Geraden!)

τ gegen Reizfrequenz OFF-ZENTRUM-NEURON

NR. 5 - 1

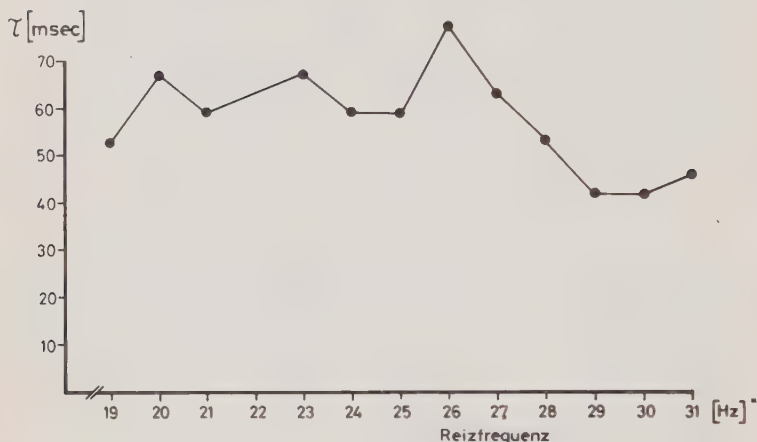


Abb. 11: τ gegen die Reizfrequenz bei demselben Neuron wie in Abb. 9 und 10. Es zeigt sich keine Korrelation zwischen Reizfrequenz und τ .

OFF-ZENTRUM-NEURON Nr. 12-2

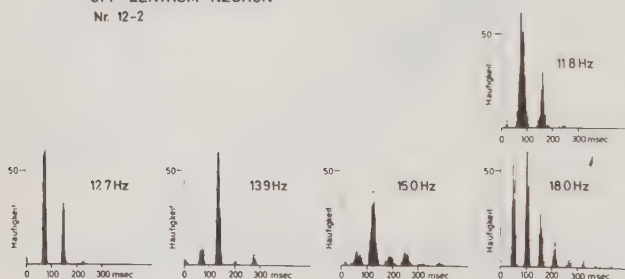


Abb. 12: Es handelt sich um ein Neuron, welches oberhalb der CFF stabile Übertragungseigenschaften aufweist (1:2 und 1:3 bei 13,9 bzw. 15,0 Hz) (siehe Text).

Untersuchungen von Eysel und Grüsser (1970 b) auch nicht zu erwarten ist.

Neben diesen 9 OFF-Zentrum-Neuronen, deren Intervallfolgen sich so wie im vorigen Abschnitt beschreiben lassen, müssen noch drei in ihren Reaktionen abweichende Neurone beschrieben werden. Abb.9 zeigt die Intervallhistogramme eines OFF-Zentrum-Neurons bei steigender Reizfrequenz. Diese Histogramme ähneln denjenigen der Abb.4, nur fällt auf, daß es selbst bei höheren Frequenzen nie zu 1:5 Übertragungen kommt, daß also das größte auftretende Intervall nicht größer als 4 PI ist. Außerdem - und das hängt damit zusammen - zeigt die Zeitkonstante der Exponentialfunktion nach Gleichung (4) keine Abhängigkeit von der Frequenz des Reizes (Abb.10 und 11). Zwei OFF-Zentrum-Neurone verhalten sich in diesem Sinne.

Bei dem dritten Neuron fällt im Intervallhistogramm (Abb.12) eine starke Bevorzugung bestimmter Intervalle auf. Es handelt sich um eine verhältnismäßig stabile 1:2 Übertragung. Solche stabileren Übertragungen sieht man in Narkose bei Neuronen des Corpus geniculatum laterale (Vesper, in Vorbereitung). Die Untersuchung auf Markov-Eigenschaften zeigt allerdings auch bei diesem Neuron, daß die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Intervall bestimmter Länge erfolgt, vom vorangehenden Zustand abhängt.

3.2. ON-ZENTRUM-NEURONE:

Eine andere Reaktion auf Erhöhung der Reizfrequenz bieten 5 ON-Zentrum-Neurone. Bei ihnen gleichen die Intervallhistogramme und Verbundwahrscheinlichkeitsdiagramme unterhalb der CFF denjenigen der Abb.4 und 8. Abb.13 zeigt nun die Reaktion eines Neurons, das bei Erhöhung der Reizfrequenz nicht nur nach wie vor jeden Sinuslichtreiz beantwortet, sondern auch dazwischen beginnt zu feuern. Die Entladungspause der neuronalen Antwort bei niedrigen Frequenzen schwindet und wird quasi aufgefüllt mit Aktionspotentialen. Abb.14 zeigt

ON-ZENTRUM NEURON

Nr 44 - 1

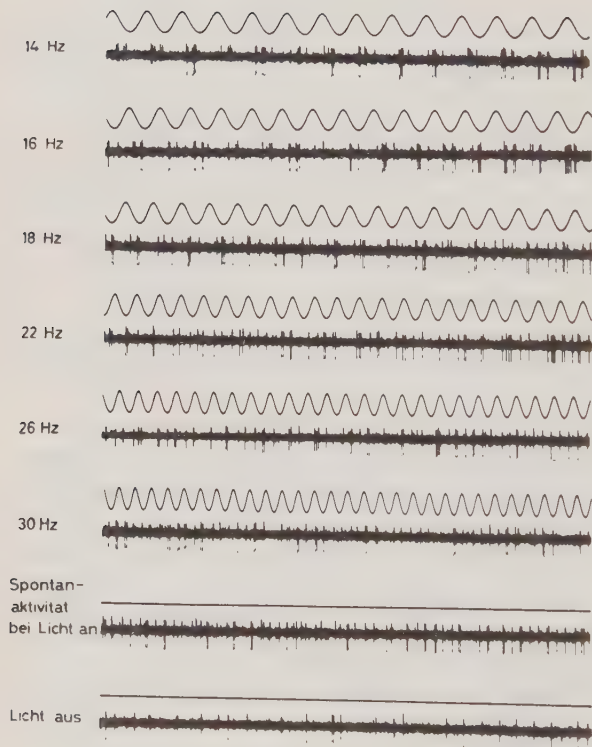


Abb. 13: Originalregistrierung eines ON-Zentrum-Neurons bei Frequenzen im Bereich und oberhalb der CFF.

die entsprechenden Intervallhistogramme, in denen deutlich zu sehen ist, daß bei niedrigen Frequenzen zwei Maxima in der Intervallverteilung auftreten, deren erstes den Doppel- und Mehrfachentladungen und deren zweites dem PI entspricht. Bei ansteigender Reizfrequenz treten sehr diskrete Maxima zwischen den beiden ursprünglichen auf, die sich immer mehr überlagern, während das letzte, dem PI entsprechende Maximum, immer mehr schwindet und gegen Null geht. Es liegen jetzt wieder zwei Maxima vor, deren erstes immer noch den Doppel- und Mehrfachentladungen entspricht, während das zweite vom Reiz unabhängig - die Länge des Intervalls ändert sich nicht mit den Reizfrequenzen - gleich dem Intervall ist, welches auch bei Reaktion des Neurons auf dauernden Licht-an-Reiz auftritt. Diese Intervalle sind offenbar von der Erregbarkeit-Zeit-Funktion der Ganglienzellmembran bevorzugt. Durch das Auftreten der mittleren Intervalle ist bei diesen Neuronen die CFF charakterisiert (zwischen 19 und 20 Hz in Abb.14). Bei diesen Neuronen treten im Gegensatz zu den oben beschriebenen OFF-Zentrum-Neuronen keine 1:2, 1:3, ..., 1:n Reiz-Reaktionsfolgen auf.

Aus den Verbundwahrscheinlichkeitsdiagrammen 1. Ordnung (Abb.15) sieht man, daß auch bei diesen Neuronen lange Intervalle, die hier allerdings dem PI und nicht Vielfachen davon entsprechen, nie auf lange Intervalle folgen und daß die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens wächst, je kürzer die vorangehenden Intervalle sind. Es drängt sich hier wiederum die Vermutung eines Markov-Prozesses auf, der sich hier ebenfalls nicht wegen oben genannter Gründe aus den Verbundwahrscheinlichkeitsdiagrammen verifizieren läßt.

Die Reaktionen der ON-Zentrum-Neurone wurden also auch gezielt auf Markov-Ketten-Eigenschaften hin untersucht. Es wurden Klassen 0,1,2,3 gebildet, die den Maxima im Intervallhistogramm entsprechen. Die Klassengrenzen liegen also immer am Minimum der Intervallhäufigkeiten zwischen benachbarten Maxima. Die Ergebnisse wurden wiederum als

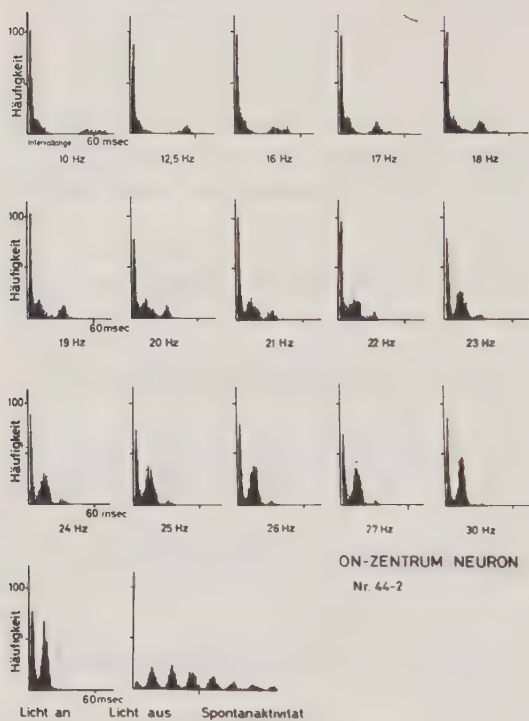


Abb.14 : Intervallhistogramme bei verschiedenen Frequenzen oberhalb der CFF und bei Dauerreizen Licht-an und Licht-aus bei einem ON-Zentrum-Neuron. Erläuterung siehe Text.

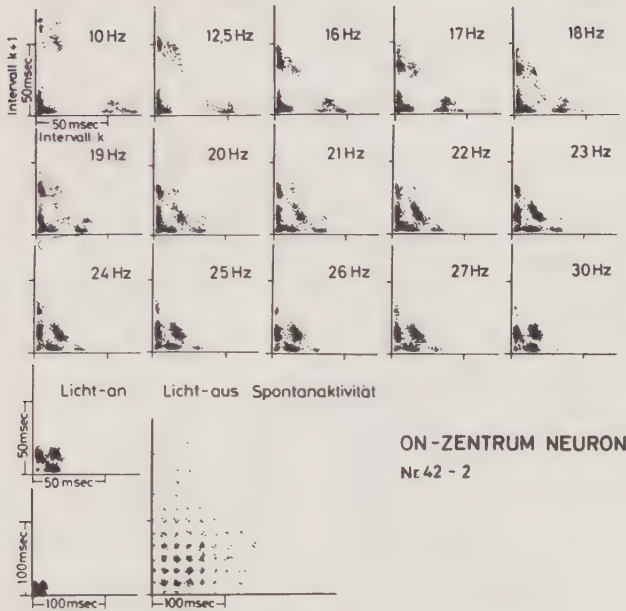


Abb. 15: Verbundwahrscheinlichkeithistogramme 1. Ordnung bei steigenden Reizfrequenzen. Die größten auftretenden Intervalle entsprechen hier dem Periodenintervall, nicht ganzzahligen Vielfachen davon. (Vergleiche mit Abb. 8)

a)

	Zustand :	0	1	2
Absolute Wahrscheinlichkeit:		0,546	0,278	0,176

1. Ordnung	0	1	2
0	0,437 (244)	0,314 (175)	0,242 (136)
1	0,609 (173)	0,250 (71)	0,141 (40)
2	0,788 (141)	0,212 (30)	0,0 0

2. Ordnung	0	1	2
00	0,303 (74)	0,328 (80)	0,362 (90)
01	0,531 (20)	0,263 (46)	0,206 (36)
02	0,734 (102)	0,266 (37)	0,0 0
10	0,561 (27)	0,162 (28)	0,277 (48)
11	0,605 (43)	0,338 (24)	0,056 (4)
12	0,975 (32)	0,025 (1)	0,0 0
20	0,518 (73)	0,475 (67)	0,007 (1)
21	0,974 (37)	0,026 (1)	0,0 0

b)	Zustand :			
		0	1	2
	Absolute Wahrscheinlichkeit:	0,385	0,576	0,039
1. Ordnung		0	1	2
	0	0,163 (64)	0,750 (295)	0,087 (34)
	1	0,505 (297)	0,485 (285)	0,010 (6)
	2	0,825 (33)	0,175 (7)	0,0 0
2. Ordnung		0	1	2
	00	0,219 (14)	0,672 (43)	0,109 (7)
	01	0,380 (112)	0,610 (180)	0,010 (3)
	02	0,882 (30)	0,118 (4)	0,0 0
	10	0,141 (42)	0,774 (230)	0,085 (25)
	11	0,632 (180)	0,358 (102)	0,010 (3)
	12	0,50 (3)	0,50 (3)	0,0 0
	20	0,242 (8)	0,697 (23)	0,061 (2)
	21	0,571 (4)	0,422 (3)	0,0 0

Tab.3 : Gleiche Matrixanordnung wie Tab.2.

ON-Zentrum-Neuron Nr. 44-2. a: 19 Hz

b: 27 Hz Reizfrequenz

Matritzen ausgegeben, von denen zwei in Tab.3 wieder= gegeben sind. Die Anordnung der Häufigkeiten und Wahr= scheinlichkeiten entspricht exakt der der Tab.2 (siehe Legende Tab.2 und Text S.31). Daraus geht hervor: Zu= stand 2 (längste vorkommende Intervalle) folgt mit einer größeren bedingten Wahrscheinlichkeit verglichen mit der absoluten Wahrscheinlichkeit seines Auftretens auf Zustand 0, Zustand 1 entsprechend der absoluten Wahrscheinlichkeit seines Auftretens auf Zustand 0, während Zustand 0 mit einer geringeren bedingten Wahr= scheinlichkeit auf sich selbst folgt. Auf Zustand 1 1 folgt Zustand 2 schon mit einer geringeren bedingten Wahrscheinlichkeit, während Zustand 2 Zustand 0 mit einer sehr viel größeren bedingten Wahrscheinlichkeit, Zustand 1 und 2 dagegen wieder mit einer kleineren be= dingten Wahrscheinlichkeit auf Zustand 1 erfolgen, im= mer verglichen mit der absoluten Wahrscheinlichkeit des Auftretens. Betrachtet man nun die Zustandskombination 00 (2.Ordnung), so erfolgt mit einer geringeren bedingten Wahrscheinlichkeit als der absoluten Zustand 0. Geht aber Zustandskombination 10 voran, so nimmt die bedingte Wahr= scheinlichkeit des Auftretens von Zustand 0 zu, und sie nimmt weiter zu, geht Zustandskombination 20 voran. Deut= licher ist diese Abhängigkeit des n-ten vom (n-1)-ten und (n-2)-ten Intervall bei der Folge von Zustand 0 auf die Zustandskombinationen 01,11 und 21 oder bei der Folge des Zustandes 0 auf die Zustandskombinationen 02 und 12 (22 kommt überhaupt nicht vor). Bei der Durch= sicht aller ON-Zentrum-Neurone und aller Frequenzen konnte eine frequenzunabhängige, sichere Abhängigkeit des n-ten vom (n-1)-ten und eine fragliche Abhängig= keit vom (n-1)-ten und (n-2)-ten Intervall festgestellt werden. Ob ein Markov-Prozeß noch höherer Ordnung vor= liegt, konnte nicht entschieden werden, da zu wenig Intervalle für die Analyse benutzt wurden, sodaß die einzelnen Zustandskombinationen zu selten vorkamen, als daβ eine Aussage möglich wäre. Die gefundene Abhängig= keit entspricht bis auf die Frequenzunabhängigkeit der=

jenigen, die bei den OFF-Zentrum-Neuronen gefunden wurde: Bei langem vorangehenden Intervall ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, daß ein kurzes nachfolgt, größer als bei kurzem vorangehenden (siehe S.35).

4. DISKUSSION

Diese Diskussion ist in drei Teile gegliedert: Im ersten Teil wird die im Beginn des Kapitels "Ergebnisse" aufgestellte Funktion H_n (Gleichung 4) besprochen. Im zweiten Teil wird ein Modell zur Erklärung der beschriebenen sequentiellen Abhängigkeiten angegeben, und im dritten Teil endlich werden weitere Versuche zur Prüfung der aufgestellten Hypothese vorgeschlagen.

Die vorgetragenen Ergebnisse, also die Form der Intervallhistogramme, die Linearität der logarithmierten Intervallhäufigkeiten aus den entsprechenden Intervallklassen und also auch die Funktion H_n stimmen mit den von Ogawa et al. (1966) mitgeteilten Befunden gut überein. In dieser Arbeit von Ogawa et al. (1966) wird aus der Form der Intervallhistogramme der Schluß gezogen, daß die bedingte Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Reiz (dort Rechteckreize festgelegter Frequenz) beantwortet wird, nur davon abhängt, ob der unmittelbar vorangehende Reiz beantwortet wurde oder nicht. Dieser Schluß wird sehr vorsichtig gezogen, und es wird eingeräumt, "that there could be some well-defined local order of occurrence of the various intervals making up the histograms" (Seite 17 der Arbeit). Folgende Überlegung zeigt nun, daß die Funktion H_n auch aufgestellt werden kann, daß also die Intervallhistogramme auch diese charakteristischen multimodalen Häufigkeitsverteilungen aufweisen können, bei völliger Unabhängigkeit der einzelnen Aktionspotentiale voneinander. Daraus geht hervor, daß aus der Form der Intervallhistogramme kein Schluß auf sequentielle Abhängigkeiten gezogen werden kann.

Überlegung: Es wird angenommen, daß während einer bestimmten Zeit t n Sinusreize von m Impulsen beantwortet werden, wobei m die Differenz von der Summe aller Impulse und den Doppel- bzw. Mehrfachentladungen ist, sodaß also im Folgenden ein Sinusreiz jeweils nur von einem Aktionspotential beantwortet werde oder nicht. p_j sei die Wahrscheinlichkeit, daß ein beliebiger Reiz von einem Impuls beantwortet wird, dann ist

$$p_j = \frac{m}{n} \quad (8)$$

Bei völliger Unabhängigkeit des n -ten Aktionspotentials von den vorangehenden, gilt dann für die Wahrscheinlichkeit, daß zwei aufeinanderfolgende Reize beantwortet werden:

$$p(n, n+1) = p_j p_j \quad (9)$$

Für die Wahrscheinlichkeit, daß ein Reiz übersprungen wird, gilt:

$$\begin{aligned} p(n, n+2) &= p_j (1-p_j) p_j \\ &= p_j^2 (1-p_j) \end{aligned} \quad (10)$$

Entsprechend gilt für die Wahrscheinlichkeiten, daß zwei oder mehr Reize übersprungen werden:

$$\begin{aligned} p(n, n+3) &= p_j^2 (1-p_j)^2 \\ \text{bzw. } p(n, n+k+1) &= p_j^2 (1-p_j)^k \end{aligned} \quad (11)$$

Betrachtet man nun die Wahrscheinlichkeit P_n , mit der der n -te Reiz nach einem beantworteten Reiz beantwortet wird, mit der also das n -fache Periodenintervall auftritt, so ergibt sich:

$$P_n = p_j^2 (1-p_j)^{n-1} \quad \text{für } n=2, 3, 4, \dots, z \quad (12)$$

Da aber nun p_j^2 gleich der Wahrscheinlichkeit P_{PI} des Auftretens eines Periodenintervalles ist, folgt für P_n aus Gleichung (12):

$$P_n = P_{PI} (1 - \sqrt{P_{PI}})^{n-1} \quad (13)$$

was nach Logarithmierung

$$\log P_n = \log P_{PI} + (n-1)\log(1-\sqrt[n]{P_{PI}}) \quad (14)$$

der allgemeinen Geradengleichung

$$y = mx + b \quad (6)$$

entspricht, wobei $x = n-1$ ist und somit auch der Funktion H_n (siehe Gleichungen 4-6) entspricht. Es handelt sich auch hier um eine unstetige Funktion, die deren Einhüllende eine Exponentialfunktion ergibt. Da bei dieser Überlegung völlige Unabhängigkeit der Spikes im Gegensatz zu Ogawa et al. (1966) angenommen wurde und die Form der Intervallhistogramme dazu nicht im Widerspruch steht, kann also mit Hilfe der Intervallhistogramme noch nicht entschieden werden, ob eine sequentielle Abhängigkeit der Aktionspotentiale, bzw. der Intervalle voneinander besteht. Um dies zu klären, wurde zum ersten Mal bei der Analyse von Intervallfolgen retinaler Neurone nach Reizung mit Frequenzen nahe und oberhalb der CFF eine Untersuchung auf Markov-Ketten-Eigenschaften durchgeführt.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich mit einem von Grüsser für Befunde an deafferentierten Muskelspindelaferenzen vorgeschlagenen Modell erklären (Dabbert, Eysel und Grüsser 1967, Eysel und Grüsser 1970a, Eysel 1971a). Bei diesem Modell wird angenommen, daß ein bei sinusförmiger Reizung sinusförmiges Generatorpotential mit überlagertem Rauschen und Restschwellensummation für die Erzeugung von Aktionspotentialen an der Ganglienzellmembran verantwortlich ist (Eysel und Grüsser, Vesper, Vorträge anlässlich des Symposions "Physiologie des Sehens", Berlin 1969). Anhand der Abb. 16 läßt sich dieses Modell diskutieren. Auf der y-Achse sind die Schwankungen des Generatorpotentials und das Schwellenverhalten der Ganglienzellmembran dargestellt, auf der x-Achse die Zeit und darunter die erzeugten Aktionspotentiale. Es wird angenommen, daß die Schwelle bei Entstehen eines Impulses unendlich hoch ist, dann einen hyperbolischen Abfall zeigt und sich asymptotisch der

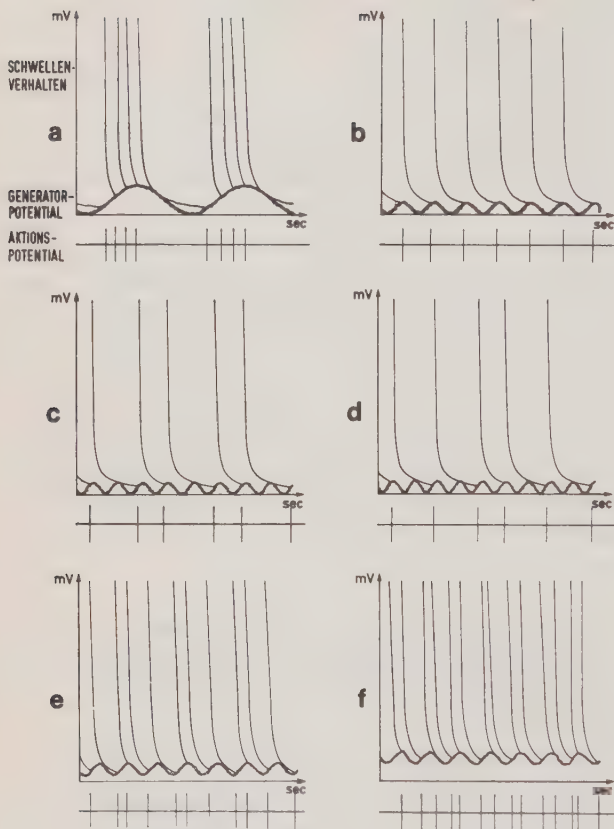


Abb.16 : Schema zum Modell der Impulsentstehung an der Ganglienzellmembran. Jedesmal, wenn das Generatorpotential die Schwelle überschreitet, kommt es zu einem Aktionspotential. Dem Generatorpotential ist ein Rauschen überlagert, welches für die statistische Streuung der Intervalle verantwortlich ist. Weiteres siehe Text.

Ruheschwelle nähert. Übersteigt das Generatorpotential nun von neuem die Schwelle, entsteht ein neuer Spike, wieder wird die Schwelle unendlich hoch, zeigt aber jetzt einen flacheren hyperbolischen Abfall, da die Schwelle vor diesem Spike noch nicht die Ruheschwelle erreicht hatte und dieser Restbetrag zur neuen Schwelle summiert wird (Restschwellensummation). Man sieht (Abb.16a), daß bei niedrigen Frequenzen unterhalb der CFF auf diese Weise pro Reiz mehrere Aktionspotentiale erzeugt werden können, bis die Schwelle gerade nicht mehr vom Generatorpotential erreicht wird und erst der nächste Reiz wieder zu einem Generatorpotential führt, welches die Schwelle dann wieder erreicht. Mit zunehmender Reizfrequenz (Abb.16 b) nimmt die Amplitude des Generatorpotentials ab (Svaetichin 1956, Grüsser 1960), sodaß die Zahl der Entladungen pro Einzelreiz abnimmt (vergleiche Abb.3). Endlich bei weiterem Abnehmen der Amplitude des Generatorpotentials mit steigender Reizfrequenz wird nicht mehr jeder Reiz beantwortet und einer oder mehrere übersprungen (Abb.16c und d).

In Abb.16e und f ist das Verhalten des OFF-Zentrum-Neurons Nr.15-4 (Abb.7) erklärt, bei dem angenommen werden kann, daß das Generatorpotential bei Zunahme der mittleren Leuchtdichte insgesamt um einen höheren Wert zu schwingen beginnt, wodurch die Schwelle trotz Restschwellensummation häufiger vom Generatorpotential erreicht werden könnte. Dies könnte der Grund dafür sein, daß bei diesem Neuron die bei niedrigen Leuchtdichten vorhandenen großen Intervalle (5,6,7,8 PI in Abb.7, 3,6asb, 29 Hz) bei höherer Leuchtdichte nicht mehr auftreten und dann nur noch mittlere bis kleine Intervalle (Doppelentladungen bis 3 PI in Abb.7, 36asb, 35,6 Hz) erfolgen. Bei weiterer Steigerung der mittleren Leuchtdichte könnte es sogar wieder zu 1:1 Übertragungen kommen (Abb.16 f).

Bei der hier gefundenen Reaktion der ON-Zentrum-Neurone handelt es sich wohl um Neurone der Klasse II. Darunter versteht man Neurone, die auf einen anhaltenden

Reiz im Feldzentrum mit einer anhaltenden ("sustained") Antwort reagieren, im Unterschied zu den Neuronen der Klasse I, bei denen auf einen anhaltenden Reiz im Feldzentrum eine transiente Reaktion erfolgt (siehe dazu den Übersichtsartikel von van de Grind, Grüsser und Lunkenheimer 1972). Die Neurone der Klasse II reagieren oberhalb der CFF genauso wie auf einen anhaltenden Lichtreiz gleicher mittlerer Helligkeit, was, obwohl dort nicht die gleiche mittlere Helligkeit vorliegt, auch aus Abb. 14 hervorgeht. Dies könnte dadurch erklärt werden, daß die Amplitude des Generatorpotentials bei steigender Reizfrequenz sinkt, der Sinusreiz nicht mehr adäquat abgetastet werden kann und das Neuron dadurch - es wird ja durch Lichtreize aktiviert - wie auf einen ständigen Lichtreiz reagiert. Daß die ON-Zentrum-Neurone anders auf die Erniedrigung der Amplitude des Generatorpotentials reagieren als die OFF-Zentrum-Neurone, käme eben dadurch zustande, daß sie im Gegensatz zu den OFF-Zentrum-Neuronen durch Lichtreiz aktiviert werden. Das oben genannte Phänomen, daß die ON-Neurone der Klasse II oberhalb der CFF genauso wie auf einen anhaltenden Lichtreiz reagieren, kann als neurophysiologische Grundlage des Talbot-Plateau-Gesetzes angesehen werden, nach welchem subjektiv ein intermittierender Lichtreiz, dessen Frequenzkomponenten alle oberhalb der CFF_{Psy} liegen, die gleiche subjektive Helligkeitsempfindung auslöst, wie ein ständiger Lichtreiz mit der gleichen mittleren Leuchtdichte. Van de Grind, Grüsser und Lunkenheimer (1972) nennen die CFF_{Psy} , da oberhalb von ihr das Talbotsche Gesetz gilt, auch Talbot-Fusionsfrequenz (TFF). Das vorliegende Impulsmuster der ON-Zentrum-Neurone mit Markov-Ketten-Eigenschaften 1. Ordnung kann auch mit Hilfe des Modells von der Restschwellensummation erklärt werden. Ist die Zeit zwischen zwei Spikes groß, dann ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein kurzes Intervall nachfolgt größer, da die Restschwelle, die summiert wird, sehr viel geringer ist, als bei kurzem vorangehenden Intervall. Dieser zeitliche "Erinnerungsprozeß" der Ganglienzell=

membran ist nach den vorliegenden Ergebnissen begrenzt, da nur Markov-Ketten-Eigenschaften 1.Ordnung deutlich gefunden wurden, was in Übereinstimmung ist mit den Ergebnissen von Eysel und Grüsser (1970 b). Die mathematische Beschreibung des Restschwellensummationsmodells ist ausführlich bei Eysel und Grüsser (1970 a) und Eysel (1971 a und b) dargestellt.

Zur weiteren Bestätigung dieses Modells der Reaktionsweise der retinalen Ganglienzelle wären nun folgende Experimente notwendig: 1. Es müßte systematisch bei verschiedenen Frequenzen im Bereich und oberhalb der CFF die mittlere Leuchtdichte verändert werden, womit über eine eventuelle Anhebung des Generatorpotentials bei gleicher Frequenz entschieden werden könnte. Sehr elegant würden intrazelluläre Ableitungen dieses Problems lösen können. 2. Durch Dazuschalten eines Lichtringes in der Peripherie des rezeptiven Feldes kann der Einfluß der lateralen Aktivierung und Inhibition auf das Generatorpotential untersucht werden. 3. Der Einfluß des Modulationsgrades des Sinuslichtes bei konstanter Reizfrequenz auf das Impulsmuster sollte untersucht werden, weil damit nach der Theorie die Amplitude des Generatorpotentials geändert und der Effekt der Restschwellensummation abgeschätzt werden könnte. 4. Mit Hilfe einer Computersimulation müßte versucht werden, experimentelle Daten zu reproduzieren, um dann im Sinne eines Modellabgleichverfahrens dieses Modell für die retinale Ganglienzellmembran quantitativ zu beschreiben. 5. Um außerdem zu entscheiden, ob die CFF der einzelnen Ganglienzelle mit der CFF_{Psy} übereinstimmt oder nicht, müßten vor den Einzelzellaufzeichnungen psychophysische Messungen der CFF_{Psy} an Katzen durchgeführt werden. Katzen sind durchaus in der Lage, zwischen fusioniertem und nicht-fusioniertem Flimmerlicht zu unterscheiden (Kappauf 1936, Schwartz und Lindsley 1961, Norton und Clark 1963).

SCHLUSSBEMERKUNG:

Seit Sherrington bemüht man sich, die Gesetzmäßigkeiten synaptischer Verknüpfungen zu studieren. Neue Ansätze zur Interpretation neurophysiologischer Befunde lieferte in Verbindung mit den durch Computeranwendung möglich gewordenen statistischen Methoden das Konzept der Informationstheorie. Ohne auf Einzelheiten der Informationstheorie einzugehen, sei doch bemerkt, daß das afferente visuelle System, also alle jene Strukturen des Auges und des Gehirns, welche vor allem sensorischen Aufnahmefunktionen dienen und nicht mit motorischer Blickkontrolle oder Integration visueller Information und Information anderer Sinnesmodalitäten zu tun haben, als nachrichtenübertragendes System aufgefaßt werden kann. Ein eingliedriges nachrichtenübertragendes System besteht aus der Informationsquelle, dem Kodierungssystem oder Sender, dem Übertragungskanal, der unter dem Einfluß von Störquellen steht, dem Decodierungssystem oder Empfänger und dem Verbraucher. Im neuronalen Netzwerk der Retina kommen nun zwei Arten von informationstragenden Signalen vor: langsame Potentiale (Rezeptoren, Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen, inhibitorische und excitatorische postsynaptische Potentiale) und Aktionspotentiale am Ausgang der Retina, die am Axonhügel der Ganglienzelle entstehen. Die Ganglienzellmembran kann, da sie langsame Potentiale in Aktionspotentiale umwandelt, als Kodierungssystem bezeichnet werden, dessen Eigenschaften durch Analyse des Impulsmusters im Übertragungskanal, also des Impulsmusters der Tractus-opticus-Faser, mit Hilfe des Restschwellensummationsmodells genauer beschrieben werden konnten. Mit diesem Modell können die gefundenen sequentiellen Determinierungen des Impulsmusters vorhergesagt werden. Störfaktoren im Sinne des Rauschens der Ganglienzellmembran müssen angenommen werden, um die statistische Verteilung der Intervalle oberhalb der CFF, die ja bei OFF-Zentrum-Neuronen durch eine Exponentialfunktion (Gleichung 4 S.23) beschrieben wurde, zu erklären. Diese Arbeit liefert also durch die quantitative Beschreibung und durch die Untersuchung auf sequentielle Abhängigkeiten des Impulsmusters in dem Frequenzbereich oberhalb der neuronalen CFF einen Beitrag zum Verständnis des neuronalen Kodierungsmechanismus.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Ergebnisse einer Versuchsreihe mit 14 Katzen mitgeteilt, in der 38 Neurone registriert und davon 17 der statistischen Analyse zugeführt wurden. Die neuronalen Entladungsmuster retinaler Neurone im Bereich und oberhalb der CFF werden mit Hilfe von Intervallhistogrammen, Verbundwahrscheinlichkeitsdiagrammen 1. Ordnung und Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten 1. bis 3. Ordnung bis zu 4 Zuständen untersucht. Es wird eine Beschreibung der Form der Intervallhistogramme bei Reaktionen von OFF-Zentrum-Neuronen oberhalb der CFF in Form einer mathematischen Funktion (Gleichung 4) geliefert. Markov-Ketten-Eigenschaften mindestens 1. Ordnung und bei den OFF-Zentrum-Neuronen frequenzabhängig wurden gefunden. Zur Erklärung der Befunde wird ein einfaches Modell der Impulserzeugung mit Restschwellensummation und überlagertem Rauschen diskutiert.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adrian E.D., M. Cattell, and H. Hoagland: Sensory discharges in single cutaneous nerve fibres, J. Physiol. (London) 72, 377-391 (1931)
2. -, and R. Matthews: The action of light on the eye, I, J. Physiol. (London) 63, 378- (1927 a)
3. -, and R. Matthews: The action of light on the eye, II, J. Physiol. (London) 64, 279- (1927 b)
4. -, and R. Matthews: The action of light on the eye, III, J. Physiol. (London) 65, 273- (1928)
5. Anderson, T.W., and L.A. Goodman: Statistical inference about Markov chains, Ann. Math. Stat. 28, 89-110 (1957)
6. Ash, R.: Information theory, Interscience publishers, New York 1965
7. Baader, E.G.: Über die Empfindlichkeit des Auges gegen Lichtwechsel, Med. Diss. Freiburg i.Br. (1891)
8. Blösch, M.: Das Säure-Basengleichgewicht der Katzen und seine Veränderung durch die Narkose und künstliche Beatmung im akuten neurophysiologischen Experiment, Z. Biol. 116, 314- (1969)
9. Brücke, E.: Über den Nutzeffekt intermittierender Netzhautreizungen, S.-B. K. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Klasse 49, 2 128-153 (1864)
10. Cajal, S., Ramon y: Die Retina der Wirbeltiere, übersetzt von Graeff, Wiesbaden 1890
11. Cox, D.R., and H.D. Miller: The theory of stochastic processes, 398 S., London 1965
12. Dabbert, H., U. Eysel und O.-J. Grüsser: Quantitative Analyse der Signalübertragung durch Muskelspindeln, I. Internationales Symposium Biokybernetik, Leipzig 1967. Wiss. Z. der Karl-Marx-Universität Leipzig, Sonderband (1968)
13. Dodt, E.: Cone electroretinography by flicker, Nature 168, 738-740 (1951)
14. Dowling, J.E.: Organisation of the vertebrate retinas (The J.M. Friedenwald lecture), Invest. Ophthalmol. 9, 655-680 (1970)

15. Enroth,Ch.: The mechanism of flicker and fusion studied on single retinal elements of the dark-adapted eye of the cat, *Acta Physiol.Scand.* 27, Suppl.100, 1-67 (1952)
16. Enroth-Cugell,Ch.; and L.H.Pinto: Gallamine thriethiodide (Flaxedil) and cat retinal ganglion cell response, *J.Physiol.(London)* 208, 677-690 (1970)
17. Exner,S.: Bemerkungen über intermittierende Netzhautreizung, *Pflüg.Arch.ges.Physiol.* 3, 214-240 (1870)
18. Eysel,U.Th.: Computer simulation of the impulse pattern of muscle spindle afferents under static and dynamic conditions, *Kybernetik* 8, 171-179 (1971 a)
19. -: Med. Diss. Berlin (1971 b)
20. -, and O.-J.Grüsser: The impulse pattern of muscle spindle afferents. A statistical analysis of the response to static and sinusoidal stimulation, *Pflüg.Arch.* 315, 1-26 (1970 a)
21. -, und O.-J.Grüsser: Die Entladungsmuster retinaler Neurone der Katze bei sinusförmiger und stufenförmiger periodischer Reizung, *Pflüg.Arch.* 319, R153 (1970 b)
22. Foerster,M.: Med. Diss. Berlin (1971)
23. -, und O.-J.Grüsser: Der Einfluss der Narkosetiefe auf die Entladungsmuster retinaler Neurone, *Pflüg.Arch.ges.Physiol.* 297, R53-54 (1967)
24. Fukada,Y., K.Motokawa, A.C.Norton and K.Tasaki: Functional significance of conduction velocity in the transfer of flicker information in the optic nerve of the cat, *J.Neurophysiol.* 29, 698- (1966)
25. Gerlach,J.: Von dem Rückenmarke, In: *Handbuch der Lehre von den Geweben*, Bd.2, Ed.Stricker (1871)
26. Granit,R.: Rotation of activity and spontaneous rhythms in the retina, *Acta Physiol.Scand.* 1, 370-379 (1941)
27. -, and L.A.Ridell: The electrical responses of light- and dark-adapted frogs eye to rhythmic and continuous stimuli, *J.Physiol.(London)* 81, 1-28 (1934)
28. -, and P.O.Therman: Excitation and inhibition in the retina and in the optic nerve, *J.Physiol.(London)* 82, 359-381 (1935)

29. Grind van de, W.A., O.-J.Grüsser and H.-U.Lunkenheimer:
Temporal transfer properties of the afferent visual
system, In: Handbook of Sensory Physiology, herausge=
geben von R.Jung, Vol.7,3 Heidelberg, Springer Verl.1972
30. Grüsser,O.-J.: Rezeptorabhängige Potentiale der
Katzenretina und ihre Reaktionen auf Flimmerlicht,
Pflüg.Arch.ges.Physiol. 271, 511-525 (1960)
31. -, und U.Grüsser-Cornehls: Neurophysiologie des
Bewegungssehens, Ergebn.Physiol.61, 178-265 (1969)
32. -, und Chr.Reidemeister: Flimmerlichtuntersuchungen
an der Katzenretina II. OFF-Neurone und Besprechung
der Ergebnisse, Z.Biol.111, 254-270 (1959)
33. Hartline,H.K.: Impulses in single optic nerve fibers .
of the vertebrate retina, Amer.J.Physiol.113, 59-60 (1935)
34. -: The responses of single optic nerve fibers in the
vertebrate eye to illumination of the retina,
Amer.J.Physiol.121, 400-415 (1938)
35. -: The receptive fields of optic nerve fibers,
Amer.J.Physiol. 130, 690-699 (1940 a)
36. -: The effects of spatial summation in the retina
on the excitation of the fibers in the optic nerve,
Amer.J.Physiol.130, 700-711 (1940 b)
37. Held,H.: Die Lehre von den Neuronen und vom Neuren=
cytium und ihr heutiger Stand, Fortschr.naturwiss.
Forschung N.F., H.8 (1929)
38. Helmholtz,H.von: Handbuch der physiologischen Optik
2.Auflage, 1008 S., Hamburg und Leipzig 1896
39. Hickey,T.L., and S.H.Bartley: Foveal CFF as influenced
by intermittent stimulation of the opposite eye at
various locations, J.Psychol. 73, 147-157 (1969)
40. Hoffmann,P.: Untersuchungen über die Eigenreflexe
(Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln, 106 S., Berlin 1922
41. Hubel, D.H.: Tungsten microelectrodes for recording
from single units, Science 125, 549-550 (1957)
42. Hughes,G.W., and L.Maffei: Retinal ganglion cell
response to sinusoidal light stimulation,
J.Neurophysiol.29, 333- (1966)

43. Jacobs,G.H.: Receptive fields in visual systems,
Brain Res.14, 553-573 (1969)
44. Kappauf,W.E.: Flicker discrimination in the cat,
Psychol.Bull.33, 597-598 (1936)
45. Kuffler,St.W.: Discharge patterns and functional
organisation of mammalian retina,
J.Neurophysiol. 16, 37-68 (1953)
46. Landis,C.: Determinations of the CFF-threshold,
Physiol.Rev. 34, 259-286 (1954)
47. Linder,A,: Statistische Methoden, 3.Auflage, 484 S.,
Basel und Stuttgart 1960
48. Lythgoe,R.J., and K.Tansley: Relation of the CFF to
the adaptation of the eye, Proc.Roy.Soc.105, 60-92 (1929)
49. Levine,B.: Sensory interaction: The joint effect of
visual and auditory stimulation in critical fusion
frequency, Diss.Abstacts 18, 300 (1958)
50. Norton,A.C., and G.Clark: Effects of cortical and
collicular lesions on brightness and flicker dis-
criminations in the cat, Vision Res.3, 29-44 (1963)
51. Ogawa,T.,P.O.Bishop, and W.R.Levick: Temporal charac-
teristics of responses to photic stimulation by single
ganglion cells in the unopened eye of the cat,
J.Neurophysiol.29, 1-30 (1966)
52. Porter,T.C.: Contributions to the study of flicker,
Part I, Proc.Roy.Soc.63, 347-356 (1898)
53. -: Contributions to the study of flicker, Part II,
Proc.Roy.Soc.70, 313-329 (1902)
54. Ptolemäus von Alexandria,Cl. (ca.80-160 n.Chr.),:
Optica, In: L'Optique de Claude Ptolémée, Edition
critique et exegetique, herausgegeben von A.Lejeune,
358 S., Louvain 1956
55. Reidemeister,Chr., und O.-J.Grüsser: Flimmerlicht=
untersuchungen an der Katzenretina. I. ON-Neurone
und ON-OFF-Neurone, Z.Biol.111, 241-253 (1959)
56. Rodieck,R.W., Kiang,N.Y.S., and G.L.Gerstein: Some
quantitative methods for the study of spontaneous
activity of single neurons, Biophys.J.2, 351-368 (1962)

57. -. J.D.Pettigrew, P.O.Bishop, and T.Nikara: Residual eye movements in receptive field studies of cats, Vision Res. 7, 107-110 (1967)
58. Schmidt, R., und O.D.Creutzfeld: Veränderungen der Spontanaktivität retinaler und geniculärer Neurone der Katze bei fraktionierten Injektionen von Pento-barbital-Narkose, Pflüg.Arch. 300, 129-147 (1968)
59. Schwartz, A.S., and D.B.Lindsley: Critical flicker frequency and photic following in the cat, Bol.Inst. Estud.Med.Biol.Mexico 22, 249-262 (1961)
60. Schaternikoff, M.: Über den Einfluß der Adaptation auf die Erscheinung des Flimmerns, Zschr.Sinnesphysiol. 59, 241- (1902)
61. Segner, J.A.: De raritate luminis, Einladungsschrift anläßlich der Promotion von G.G.Bielck, 12 S., Göttingen 1740
62. Svaetichin, G.: Receptor mechanism for flicker and fusion, Acta Physiol, Scand. 39, Suppl.134, 47-54 (1956)
63. Waldeyer, H.W.G.: Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Zentralnervensystems, Dtsch.med.Wschr. 17, 1213-1218 (1891)

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. O.-J. Grüsser für das Thema dieser Arbeit, für vielfache Diskussionen und die Unterstützung, die er mir gewährte.

Mein Dank gilt ebenfalls allen Mitgliedern der neurophysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin, besonders Herrn Dr. U. Eysel, ohne deren praktische Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

LEBENS LAUF

Am 12. Februar 1948 wurde ich als fünftes Kind des Kaufmanns Otto Vesper und seiner Ehefrau Ruth, geborene Kowald, in Wuppertal geboren. Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Wuppertal-Barmen und von 1958 bis 1966 das dortige Carl-Duisberg-Gymnasium, wo ich am 3. November 1966 das Abitur bestand. Nach drei Semestern Medizinstudium an der Universität Köln wechselte ich im April 1968 an die Freie Universität Berlin und legte im März 1969 dort das Physikum ab. Vom Mai 1969 bis zum Februar 1970 arbeitete ich als Doktorand in der neurophysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Freien Universität bei Professor Grüsser, der mir auch das Thema dieser Dissertation stellte. Von Februar 1970 bis August 1970 setzte ich im neurophysiologischen Labor des Bascom Palmer Eye Institutes, Department of Ophthalmology, der University of Miami die Experimente fort. Vom Wintersemester 1970/71 an studierte ich in Heidelberg und bestand dort das Staatsexamen im Juni 1972. Seit dem 1. Oktober bin als Medizinalassistent in der neurophysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin tätig.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

